

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. Kühn, Prof. Dr. Lasch, Prof. Dr. Dengler

Untersuchungen über die Lactatdehydrogenase-
Isoenzymaktivierung im Plasma und ihre
Beeinflussung durch das retikuloendotheliale System

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Ulrich Georg Trinkas
aus Lötzen / Ostpreußen

Gießen 1969

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. Kühn, Prof. Dr. Lasch, Prof. Dr. Dengler

Untersuchungen über die Lactatdehydrogenase-
Isoenzymaktivierung im Plasma und ihre
Beeinflussung durch das retikuloendotheliale System

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Ulrich Georg Trinkaus
aus Lötzen / Ostpreußen

Gießen 1969



Dekan : Prof. Dr. H. Rettig
Referent : Priv. Doz. Dr. W. Wörner
Korreferent : Prof. Dr. H.J. Dengler

Tag der mündlichen Prüfung : 2. Dezember 1969

Inhalt:

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. MATERIAL UND METHODEN	3
1. Versuchstiere	3
2. Versuchsanordnung	4
3. Präparate	5
4. Messung der LDH-Aktivität, Auftrennung der LDH-Isoenzyme	7
5. Leerversuche, Inkubationsversuche	9
6. Mathematische Auswertung der Versuchsergebnisse	10
7. Statistik	13
C. ERGEBNISSE	15
1. Tabellen der Versuchsgruppe A,B,C,D,E,K	15
2. Leerversuche, Inkubationsversuche	53
3. Vergleiche der Halbwertszeiten	58
4. Graphische Darstellung der LDH-Aktivitätsabnahme im Plasma	60
5. Graphische Darstellung zur Berechnung der Verdünnungsphase der LDH-Präparate im Plasmaraum	71
D. DISKUSSION	79
E. ZUSAMMENFASSUNG	84
F. LITERATUR	86

A. E I N L E I T U N G

Der normale und pathologisch erhöhte Enzymspiegel im Plasma wird durch zwei gekoppelte Mechanismen reguliert: Die Freisetzung von Enzymen durch die normale Zellmauserung oder aus Zellen, deren Energiestoffwechsel gestört ist, und die Elimination aus der Blutbahn.

Dabei wurde beobachtet, daß bei einer vorübergehend auftretenden Zellschädigung wie bei einem Herzinfarkt oder einer Hepatitis die Enzyme nach einem erheblichen Anstieg über die normalen Plasmaswerte in unterschiedlicher Geschwindigkeit aus der Blutbahn verschwinden (BOYD 1967).

Um den zeitlichen Ablauf der Enzyminaktivierung isoliert von anderen Faktoren wie zum Beispiel noch andauernden Enzymeinstrom aus geschädigtem Gewebe in die Blutbahn oder Verminderung der Enzyminaktivierung durch Funktionsstörung eines angenommenen Abbauborgans beobachten zu können, haben verschiedene Autoren (AMELUNG 1961, WAKIM und FLEISHER 1963, MASARAT 1968, BOYD 1967) bei Versuchstieren durch intravenöse Injektion von Enzympräparaten hohe Enzymspiegel erzeugt und die Veränderung dieser Enzymspiegel über längere Zeit gemessen. Bei der Mehrzahl der untersuchten Enzyme ergab die graphische Darstellung der Aktivitätsänderung während des Untersuchungszeitraums eine Kurve, die durch einen zweifachen exponentiellen Abfall gekennzeichnet war.

Diese Enzymschwundkurven ähneln den Schwundkurven von Plasmaproteinen, die bei Untersuchungen von Plasmaproteinen, die bei Untersuchungen der Umsatzraten von radioaktiv-markierten Globulinen und Albumin gefunden wurden (WASSERMANN, MAYERSON 1951, DEFF 1954).

WAKIM, FLEISHER (1963) nahmen an, daß die Proteinausscheidung und die Aktivitätsabnahme von Enzymen im Plasma dem gleichen Mechanismus folgen. Dabei soll in der ersten, schnelleren Phase der Aktivitätsabnahme der Enzyme die Verteilung zwischen intravasaler und interstitieller Flüssigkeit erfolgen, die danach folgende zweite, langsamere Phase der Aktivitätsabnahme durch die Inaktivierung der Enzyme im Extrazellulärraum bestimmt sein.

Die Beobachtung, daß eine Beeinflussung des Funktionszustandes des Retikuloendothelialen Systems (RES) mit kolloidal gelösten Kohleteilchen, Thorotrast, Cholesterol-Oleat, Zymosan und anderen Stoffen (WAKIM, FLEISHER 1963, MAHY, ROWSON 1965, MAHY, ROWSON, PARR 1965 und 1967, BAILY, CLOUGH, STEARMAN 1964) eine Veränderung der Aktivitätsabnahme der Enzyme im Plasma bewirkt, hat zu der Diskussion geführt, welche Rolle das RES bei der Enzyminaktivierung einnimmt.

Jeder der beiden Phasen der Enzymschwundkurven läßt sich eine Halbwertszeit zuordnen. So errechnete AMELUNG (1960) als Halbwertszeit bei Kaninchen für Lactatdehydrogenase (LDH) in der ersten Phase 71 Minuten, für GOT 74 Minuten, für GPT 79 Minuten und für die zweite Phase für LDH 153 Minuten, für GOT 74 Minuten und für GPT 308 Minuten. WAKIM, FLEISHER (1963) gaben im Tierversuch mit Hunden als Halbwertszeiten für die erste Phase für GOTI 4,0 Stunden, für GPT 17,1 Stunden und für die zweite Phase für GOTI 11,8 Stunden und GPT 60,9 Stunden an. Während AMELUNG (1960) LDH aus Kaninchenmuskeln verwandte, untersuchte BOYD (1967) die Schwundrate der Isoenzyme LDH Bande 1 und LDH Bande 5 bei Schafen und kam zu Halbwertszeiten in der ersten Phase für LDH Bande 1 von 2,4 Stunden, für LDH Bande 5 von 2,0 Stunden und in der zweiten Phase für LDH Bande 1 von 48 Stunden und LDH Bande 5 von 8 Stunden.

In den folgenden Untersuchungen wurden LDH-Präparate, die isolierte LDH-Isoenzyme enthielten, LDH-Präparate mit Proteinverunreinigungen und Hämolysat verwandt, um festzustellen, wie sich die Inaktivierung verschiedener Isoenzyme unterscheidet und welche Rolle das RES bei der Inaktivierung spielt. Daneben wurden Versuchsanordnungen gewählt, in denen mit Zymosan und Thorotrast das RES beeinflusst wurde, um die Enzyminaktivierung bei geändertem RES-Funktionszustand zu untersuchen.

B. METHODEN UND MATERIAL

1. Versuchstiere:

Es wurden männliche und weibliche Kaninchen mit einem Gewicht von 1,5 - 3,0 kg verwendet.

Technik der Blutentnahme:

Bei den Vorversuchen wurden die Blutentnahmen bei den Kaninchen durch einen Cava-Katheter nach der Methode von RODRIQUES-ERDMANN durchgeführt.

Nach Lokalanästhesie des rechten Ohransatzes wurde die Mittelvene stumpf freipräpariert, das distale Ende der freigelegten Vene wurde abgebunden, sobald die Vene maximal durch eine am proximalen Ende angelegte Gefäßklemme gestaut war. Die Vene wurde eröffnet und ein mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter Polyäthylenkatheter ($\varnothing = 0,8$ mm) in das Venenlumen eingelegt und nach Öffnen der Gefäßklemme so weit in der Vene vorgeschoben, bis sich nach schwachem Sog leicht Blut gewinnen ließ.

Da bei der Mehrzahl der Versuche während der Versuchsdauer etwa 20 mal Blut abgenommen wurde, kam es häufig vor, daß der Katheter thrombosierte, auch wenn sofort nach Blutentnahme das im Katheter befindliche Blut durch Ringerlösung hinausgedrückt wurde.

Daher wurden Katheter mit größerem Innendurchmesser ($\varnothing = 0,8 - 1$ mm) über einen freigelegten Hauptast der rechten Vena jugularis bis in die Vena cava inferior der Kaninchen vorgeschoben.

Die Kaninchen wurden mit 0,5 - 0,9 ml Nembutal (Pentobarbital-Natrium 50 mg/ml) pro kg Körpergewicht - intravenös sehr langsam injiziert - narkotisiert. Nach Infiltration der Haut und Unterhaut der rechten Halsseite mit 2% Novokainlösung wurde ein etwa 2 - 4 cm langer Hautschnitt quer zur Venenverlaufsrichtung vorgenommen, der Stamm der Vena jugularis und einer der beiden Hauptäste stumpf freipräpariert, durch eine proximal angelegte Gefäßklemme gestaut, distal abgebunden und nach Eröffnen der Vene der Venenkatheter eingelegt. Nach Öffnen der Gefäßklemme wurde der Katheter am rechten Vorhof vorbei bis in die Vena cava in-

ferior vorgeschoben. Die Höhe des rechten Vorhofes ließ sich dabei durch die pulssynchrone Bewegung des Katheters in der Vene feststellen. Diese pulssynchronen Bewegungen des Katheters verschwanden, sobald die Katheteröffnung unterhalb des rechten Vorhofes lag. Aus der Vena cava inferior ließ sich durch geringen Unterdruck im Katheter leicht Blut gewinnen. Nach Fixierung des Katheters in der Vene durch eine Ligatur um die Vene mit innenliegendem Katheter wurde nach subcutaner Infiltration mit 2% Novokainlösung von der rechten Ohrwurzel in Richtung der freigelegten Vena jugularis die Haut im infiltriertem Gebiet durch stumpfe Abtrennung von der Unterhaut untertunnelt. Durch diesen subcutanen Kanal wurde der Katheter zu der Öffnung an der Ohrwurzel durchgezogen, die Hautschnitte am Hals und der Ohrwurzel durch Hautnähte verschlossen. Der Katheter wurde mit Heftpflaster am Ohr fixiert, so daß die Kaninchen sich weiterhin ungehindert in ihren Boxen bewegen konnten.

Zur Bestimmung der LDH wurde jeweils 2 ml Nativblut unter leichtem Sog mit einer Spritze abgezogen. Es wurde darauf geachtet, daß das Blut nicht hämolytisch war. Das entnommene Blutvolumen wurde durch Einspritzen des gleichen Volumens Ringerlösung ersetzt, dadurch erfolgte gleichzeitig die Spülung des Venacava Katheters.

2. Versuchsanordnung:

Den Kaninchen wurde 24 Stunden vor Versuchsbeginn der Vena cava-Katheter gelegt.

Bei den letzten Versuchserien erfolgten die Blutabnahmen 15, 30, 60 Minuten, 2 Stunden nach Injektion der Enzympräparate, nach der zweiten Stunde in halbstündlichen Abständen bis zur letzten Entnahme 10 Stunden nach Injektion des Enzympräparates.

Bei den ersten Versuchen wurde in viertelstündlichen Abständen Blut abgenommen, bis die Enzymaktivität etwa auf $1/15 - 1/30$ des durch die Enzyminjektion erreichten Aktivitätswertes abgesunken war.

Vor Injektion des Enzympräparates wurden jeweils zwei LDH-Aktivitätswerte gemessen, deren Mittelwert in den Tabellen als Anfangsaktivität bezeichnet wurde.

3. Lactatdehydrogenase-Präparate

Es wurden folgende Lactatdehydrogenase-Präparate (LDH-Präparate) der Firma BOEHRINGER-Mannheim verwendet:

1. LDH Bande 1 nativ Kaninchen
(LDH 1-ISO-R-NAT 15377 ELAG)
2. LDH Bande 5 nativ Kaninchen
(LDH 5-ISO-R-NAT 15376 ELAH)
3. LDH aus Kaninchenmuskel
(15371 ELAC)

Das Präparat 1 ist eine kristalline Suspension in 2,2 molarer Ammoniumsulfatlösung, die Präparate 2 und 3 Suspensionen in 2,4 molarer Ammoniumsulfatlösung. Alle Präparate enthalten weniger als 0,01% an anderen Enzymen.

Dialyse der Enzympräparate

Da die Versuchstiere in den Vorversuchen die LDH-Präparate schlecht vertrugen, wurden alle LDH-Präparate vor Versuchsbeginn dialysiert.

1 ml des LDH-Präparates wurde 1:5 in physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, in einen Dialysierschlauch (Durchmesser 16 mm, Wandstärke 0,02 mm) gefüllt und 1,5 Stunden lang bei 4°C gegen 21 physiologische Kochealzlösung dialysiert.

Durch die Dialyse nahm die Aktivität der LDH-Präparate um etwa 10% ab.

Hämolysat

Zur Herstellung des Hämolysates wurde dem entsprechenden Kaninchen 3 Tage vor Versuchsbeginn langsam etwa 15 ml Citratblut (1 Teil 3,8% Na-Citrat + 5 Teile Blut) entnommen und die entnommene Blutmenge durch Ringerlösung ersetzt. Das Citratblut wurde 3 Minuten lang bei 1500 U/Min zentrifugiert, das Plasma und die oberste

Schicht Erythrozyten mit Leukozyten abpipettiert. Dann wurden die Erythrozyten dreimal gewaschen. Es wurden jeweils 10 ml physiologische Kochsalzlösung zu den abzentrifugierten Erythrozyten hinzugegeben, die Erythrozyten in der Kochsalzlösung einige Minuten lang geschüttelt, bei 1500 U/Min 3 Minuten lang zentrifugiert und der Überstand abpipettiert. Zu den abzentrifugierten, gewaschenen Erythrozyten wurden 10 ml destilliertes Wasser hinzugegeben. Die Erythrozytenlösung wurde dann dreimal eingefroren und bei Zimmertemperatur wieder aufgetaut. Danach wurde das Hämolysat 30 Minuten lang bei 15000 U/Min bei 4°C in einer Kühltzentrifuge zentrifugiert, um die Zellreste der Erythrozyten aus dem Hämolysat zu entfernen, und das Hämolysat vorsichtig abpipettiert. Die LDH-Aktivität betrug im Mittel 8000 mU/ml Hämolysat.

THOROTRAST

Es wurde Thorotrast der Firma FELLOW-TESTAGAR (Detroit, Mich.) verwendet. Das Präparat Thorotrast enthält in einer stabilisierten kolloidalen Lösung 24 - 26 Volumen % Thoriumdioxid, die kolloidale Lösung enthält 25 Vol % Dextrin.

Die Versuchstiere erhielten 24 Stunden vor Versuchsbeginn 3 ml Thorotrast pro kg Körpergewicht durch den Vena cava-Katheter langsam injiziert.

ZYMOSAN

Es wurde Zymosan der BEHRINGWERKE (Marburg) verwendet. Zymosan enthält Bestandteile aus Hefezellwänden: Lipide, Proteine, Polysaccharide und Mineralien (HELLER, 1960).

Die Versuchstiere erhielten 24 Stunden vor Versuchsbeginn 12 mg Zymosan pro kg Körpergewicht durch den Vena cava-Katheter injiziert. Vor der Injektion wurde das Präparat Zymosan in einer Aufschwemmung mit physiologischer Kochsalzlösung bei 4°C homogenisiert.

4. Messung der Lactatdehydrogenase Aktivität im Serum

Prinzip:

Das Enzym Lactatdehydrogenase katalysiert die wasserstoffübertragende Reaktion



deren Gleichgewicht auf der Seite von Lactat und NAD^+ liegt. Man bestimmt die Aktivität der LDH aus der Geschwindigkeit der durch diese Reaktion hervorgerufene NADH-Abnahme.

NADH ist Meßgröße und auf Grund seiner Adsorption bei der Wellenlänge von 366 nm zu bestimmen.

Bestimmungsansatz:

Der Bestimmungsansatz bestand aus 2,98 ml 1/15 molarem Phosphatpuffer pH 7,2, 1 μMol NADH und 0,05 ml Serum, dessen LDH-Aktivität gemessen werden sollte. Die Aktivitätsmessung erfolgte nach dem optischen Test von WARBURG und CHRISTIAN (1943) im Photometer EPPENDORF (Firma NETHELER und HINZ, Hamburg) bei einer Wellenlänge von 366 nm und 25°C. Die Messung wurde in einer Thermoküvette von 1 cm Schichtdicke durchgeführt und mit 0,03 ml Natriumpyruvat ausgelöst. Nach der Zugabe von 0,03 ml Natriumpyruvat wurde der Bestimmungsansatz mit einem Plastikspatel gemischt, die Stoppuhr gestartet und gleichzeitig die Extinktion abgelesen. Nach genau 1, 2 und 3 Minuten wurde die Ablesung der Extinktion wiederholt. Aus den Extinktionsdifferenzen/Minute wurde der Mittelwert gebildet und dieser in der Berechnung eingesetzt.

Berechnung der LDH-Aktivität:

Eine Einheit (U) ist die Enzymmenge, die in 1000 ml bei 25°C 1 μMol Substrat in 1 Minute umsetzt.

Auftrennung der LDH-Isoenzyme

Die Auftrennung der LDH-Isoenzyme erfolgte hochspannungselektrophoretisch auf 39 x 315 mm großen Zellulose-Azetatfolien der Membranfilter G.m.b.H. Göttingen. Die Folien, die eine Schichtdicke von etwa 150 Mikron haben, wurden vor der Elektrophorese in 0,07 molaren Veronalpuffer pH 8,6 getaucht und anschließend mit Filterpapier gut abgetrocknet. Danach wurden 0,05 ml Serum strichförmig in der Mitte der Folie aufgetragen.

Als Elektrophoresegerät diente der Pherograph "Original Frankfurt" der Firma L. HORMUTH, Wiesloch. Das Gerät besitzt zwei gekühlte Kammern, auf denen jeweils bis zu 7 Folien gleichzeitig aufgetragen werden können. Die Trennung erfolgte bei etwa 40 Volt/cm und 10 - 20 Milli-Ampère und einer Temperatur um -2°C . Als Puffer diente 0,07 molarer Veronalpuffer nach MICHAELIS pH 8,6. Nach etwa einer Stunde waren die LDH-Komponenten deutlich voneinander getrennt, der Abstand von Komponente 1 bis 5 betrug etwa 20 cm. Bei der Zellulose-Azetatfolie wandern die Komponenten 4 und 5 infolge starker Kataphorese deutlich in Richtung Kathode.

Nach der Elektrophorese wurden die Folien unter UV-Licht mit einer Lösung aus 1/15 molarem Phosphatpuffer pH 7,2, einigen Milligramm NADH und Natriumpyruvat kurz besprüht. Da nur ganz geringe Mengen möglichst fein aufgesprüht werden sollten, wurde dies mit einem Metalleprüher (Firma C. HIEKEL, Hersel) durchgeführt.

Infolge der Fluoreszenz von NADH im UV-Licht entstand durch das Besprühen eine gleichmäßige Fluoreszenz auf der Folie. An den Stellen jedoch, an denen sich das Enzym befand, wurde NADH in NAD umgewandelt, und es bildeten sich nach wenigen Sekunden bis zu einer Minute dunkle Flecken, die den Komponenten 1 bis 5 entsprachen. Diese wurden nun ausgeschnitten und im Testansatz eluiert.

Der Testansatz bestand aus 2,98 ml 1/15 molarem Phosphatpuffer pH 7,2 und 1 μmol NADH. Durch leichtes Schütteln über 2 - 3 Minuten wurde das Enzym nahezu quantitativ eluiert.

5. Leerversuche

Um die Wirkung der Medikamente und Präparate, die bei den Tierversuchen verwendet wurden, auf die LDH-Aktivität im Plasma der Versuchstiere zu prüfen, wurden folgende Leerversuche durchgeführt:

1. LDH-Aktivitätsmessung bei Tieren, denen in der oben beschriebenen Technik ein Vena cava-Katheter gelegt wurde.
2. LDH-Aktivitätsmessung bei Tieren mit Vena cava-Katheter, denen 3 ml Thorotrast pro kg Körpergewicht injiziert worden war.
3. LDH-Aktivitätsmessung bei Tieren mit Vena cava-Katheter, denen 12 mg Zymosan pro kg Körpergewicht injiziert worden war.

Die Leerversuche begannen 24 Stunden nach Legen des Vena cava Katheters bzw. nach Injektion von Thorotrast oder Zymosan.

Inkubationsversuche

Um die normale Abnahme der Enzymaktivität durch Alterung und deren Einfluß auf die Tierversuche zu bestimmen, wurden Inkubationsversuche vorgenommen.

1. Messung der LDH-Aktivität in vitro bei 37°C, der in Phosphatpuffer pH 7,2 gelösten Präparate: LDH Kaninchen Bande 1 nativ, LDH Kaninchen Bande 5 nativ, LDH aus Kaninchenmuskeln.
2. Messung der LDH-Aktivität in vitro bei 37°C, der im Serum gelösten Präparate: LDH Kaninchen Bande 1 nativ, LDH-Kaninchen Bande 5 nativ, LDH aus Kaninchenmuskeln.

6. Mathematische Auswertung der Versuchsergebnisse

Es wird angenommen, daß sich bei dem Abbau der Enzymaktivität zwei Prozesse überlagern, bei denen der Zusammenhang zwischen Aktivität und Zeit jeweils durch eine Exponentialfunktion gegeben ist:

$$a(t) = c_1 e^{-\lambda_1 t} + c_2 e^{-\lambda_2 t}$$

a sei die Aktivität

t die Zeit

Diese Gleichung gilt für die verrechneten Aktivitäten.

Vor Einsetzen in die Gleichung wurde von den Aktivitäten der Nullwert der Enzymaktivität (in den Tabellen als Anfangsaktivität bezeichnet) abgezogen.

Hat man λ_1 und λ_2 aus den gemessenen Daten bestimmt, so ergeben sich die Halbwertszeiten zu

$$th_1 = \frac{\ln(0,5)}{\lambda_1}, \quad th_2 = \frac{\ln(0,5)}{\lambda_2}$$

Bestimmung von c_1 , c_2 , λ_1 , λ_2 aus den gemessenen Daten:

Es mögen n Wertepaare (a_i, t_i) $i = 1, 2, \dots, n$ vorliegen. Es wird verlangt, daß die Summe der Quadrate der Abweichungen der gemessenen Aktivitäten von den Werten der rechnerisch ermittelten Kurve ein Minimum wird.

$$\sum_{i=1}^n [a(t_i) - a_i]^2 = \text{Minimum}$$

Berücksichtigt man, daß die relative Genauigkeit der gemessenen Werte von der benutzten Verdünnung abhängt (vgl. Tabelle), so muß man die einzelnen Differenzen noch mit Gewichtungsfaktoren g_i multiplizieren.

Tabelle

Gewichtsfaktoren

Aktivitäten	Verdünnung	g_i
34000 $\leq a$	1:30	0,0333
17000 $\leq a < 34000$	1:20	0,05
8500 $\leq a < 17000$	1:10	0,1
3500 $\leq a < 8500$	1:5	0,2
1700 $\leq a < 3500$	1:2	0,5
$a < 1700$	1:1	1

$$\sum_{i=0}^n g_i^2 [a(t_i) - a_i]^2 = \text{Minimum}$$

$$f(c_1, c_2, \lambda_1, \lambda_2) = \sum_{i=1}^n g_i^2 (c_1 e^{-\lambda_1 t_i} + c_2 e^{-\lambda_2 t_i} - a_i)^2 = \text{Minimum}$$

Damit $f(c_1, \lambda_1, c_2, \lambda_2)$ ein Minimum wird, müssen die partiellen Ableitungen dieser Funktion nach $c_1, \lambda_1, c_2, \lambda_2$ verschwinden:

$$(1) \quad c_1 \sum_{i=1}^n g_i^2 e^{-\lambda_1 t_i} - \lambda_1 t_i + c_2 \sum_{i=1}^n g_i^2 e^{-\lambda_2 t_i} - \lambda_2 t_i = \sum_{i=1}^n g_i^2 a_i e^{-\lambda_1 t_i}$$

$$(2) \quad c_1 \sum_{i=1}^n g_i^2 e^{-\lambda_1 t_i} - \lambda_2 t_i + c_2 \sum_{i=1}^n g_i^2 e^{-\lambda_2 t_i} - \lambda_2 t_i = \sum_{i=1}^n g_i^2 a_i e^{-\lambda_2 t_i}$$

$$(3) \quad \sum_{i=1}^n g_i^2 (c_1 e^{-\lambda_1 t_i} + c_2 e^{-\lambda_2 t_i} - a_i) \cdot (-t_i) c_1 e^{-\lambda_1 t_i} = 0$$

$$(4) \quad \sum_{i=1}^n g_i^2 (c_1 e^{-\lambda_1 t_i} + c_2 e^{-\lambda_2 t_i} - a_i) \cdot (-t_i) c_2 e^{-\lambda_2 t_i} = 0$$

Die Gleichungen (1) und (2) bilden ein lineares Gleichungssystem in c_1 und c_2 , man kann also c_1 und c_2 durch λ_1 und λ_2 ausdrücken und in (3) und (4) einsetzen.

Das entstehende Gleichungssystem in λ_1 und λ_2 kann nur durch ein Näherungsverfahren gelöst werden.

Die Rechnungen wurden auf der Rechenanlage Telefunken TR 4 der Zentralen Rechenanlage der Philipps-Universität Marburg durchgeführt.

Berechnung der Verdünnungsphase im Plasmaraum bis zum theoretischen Einsatz der Abbauphase bei der Enzyminaktivierung der LDH-Isoenzyme

Die beiden getrennt aufgezeichneten Exponentialfunktionen (2) und (3) (siehe Abbildung 1 - 12) haben folgende Formeln:

$$a_1(t) = c_1 \cdot e^{-\lambda_1 t}$$

$$a_2(t) = c_2 \cdot e^{-\lambda_2 t}$$

Bildet man die Logarithmen dieser beiden Exponentialfunktionen, so erhält man die beiden Geraden:

$$\log a_1 = \log c_1 - 0,4343 \cdot \lambda_1 \cdot t$$

$$\log a_2 = \log c_2 - 0,4343 \cdot \lambda_2 \cdot t$$

Um diese Geraden graphisch darzustellen, wählt man zwei Punkte für $t = 0$ und $t = 5$.

Die Schnittpunkte beider Geraden mit der Ordinate ($\log a$) ergeben die Logarithmen der Ausgangsaktivitäten, bei denen die Verdünnungsphase (2) und die Abbauphase (3) beginnen würden, wenn sie isoliert abliefen (Abbildung 13 - 18).

Das Verhältnis der Aktivitäten zum Zeitpunkt $t = 0$ ergibt ein Maß für die Verdünnung, die stattgefunden hat, bis die Abbauphase beginnt und damit umgekehrt einen Anhalt für die Größe des Verteilungsraumes, in dem sich das injizierte Enzym verteilt, bevor der Enzymabbau beginnt.

Verrechnung des Verdünnungseffektes mit Hilfe des Hämatokritwertes

Da den Versuchstieren während eines Versuchs bis zu 40 ml Blut entnommen und das entnommene Blutvolumen durch Ringerlösung ersetzt wurde, kam es bei den Versuchstieren zu einer Abnahme der geformten Bestandteile des Blutes und einer Zunahme des Plasmavolumens. Die Zunahme des Plasmavolumens ist gleichbedeutend mit einem Verdünnungseffekt in Bezug auf eine gemessene Enzymaktivität, die man mit einem Enzymaktivitätswert vergleichen will, der einige Stunden vorher gemessen wurde, als der Anteil des Plasmavolumens am gesamten Blutvolumen geringer war.

Deshalb wurde von jeder Blutentnahme der Hämatokritwert bestimmt. Aus dem Hämatokritwert wurde das Plasmavolumen errechnet. Die gemessene Enzymaktivität X zum Zeitpunkt t wurde mit dem Quotienten Plasmavolumen zum Zeitpunkt t multipliziert. Als Ausgangswert Plasmavolumen des Ausgangswertes wurde der Plasmavolumenwert der ersten Blutentnahme nach der Enzyminjektion bestimmt.

$$\begin{array}{lcl} \text{Verrechnete} & & \text{Enzymaktivität } X \\ \text{Enzymaktivität} & = & \text{zum Zeitpunkt } t \cdot \text{Plasmavolumen} \\ \text{zum} & & \text{zum Zeitpunkt } t \\ \text{Zeitpunkt } t & & \text{Plasmavolumen des} \\ & & \text{Ausgangswertes} \end{array}$$

7. Statistik

t-Test nach STUDENT

Der t-Test nach STUDENT erlaubt eine Prüfung der Hypothese, ob zwei Stichproben aus Grundgesamtheiten mit verschiedenen Mittelwerten stammen. Vorausgesetzt wird, daß die beiden betrachteten Grundgesamtheiten normalverteilt sind.

Diese Voraussetzung wurde mit dem Nullklassentest geprüft. Der Test ergab in allen Fällen, daß man Normalverteilungen annehmen kann.

Das weitere Vorgehen hängt nun davon ab, ob man davon ausgehen kann, daß die Streuungen in beiden betrachteten Grundgesamtheiten gleich sind.

Diese Voraussetzung wurde mit dem Bartlett-Test geprüft. s_1 und s_2 seien die Streuungen, $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ die Mittelwerte, n_1 und n_2 die Umfänge der beiden Stichproben. Kann die Voraussetzung der gleichen Varianzen als erfüllt gelten, so berechnet man

$$s_d = \frac{1}{\sqrt{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}} \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}},$$

anderenfalls ergibt sich

$$s_d = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}.$$

Die Prüfgröße t für den t-Test ergibt sich nun als

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_d}$$

Die Hypothese, daß die beiden Stichproben aus Grundgesamtheiten mit verschiedenen Mittelwerten stammen, wird als erfüllt angesehen, wenn die sich zu dem berechneten t-Wert bei $n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgraden aus der Student-Verteilung ergebende Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5% ist. In diesem Falle spricht man auch von einem signifikanten Unterschied der beiden Mittelwerte.

Die Rechnungen wurden auf der Rechenanlage Telefunken TR 4 der Zentralen Rechenanlage der Philipps-Universität Marburg durchgeführt.

C. E R G E B N I S S E

Gruppe A

Die Gruppe A umfaßt 5 Kaninchen, denen das LDH-Präparat Bande 1 injiziert wurde.

Die Mehrzahl (8 von 11) der Tiere vertrug die Injektion des Präparates nicht. 6 dieser Tiere starben an Lungenödem, die entnommenen Lungen zeigten auf den Schnittflächen das Herausquellen von seröser Flüssigkeit.

Zwei Kaninchen überlebten die Injektion des LDH-Präparates 4 bis 6 Stunden. Die kurz nach dem Tode entnommene Blutprobe zeigte im Vergleich zu den vorher gemessenen LDH-Aktivitäten stark erhöhte LDH-Aktivitäten. Die Auftrennung der Isoenzyme zeigte eine Erhöhung der Komponente 5, die 65-85% der Gesamtaktivität betrug, während die zugeführte Komponente 1 zu diesem Zeitpunkt schon unter 10% der Gesamtaktivität abgesunken war.

Die histologische Untersuchung von Leberschnittpräparaten der betroffenen Tiere erbrachte zentrale Leberläppchenverfettung mit Stauungsstraßen. Die Ursache der Unverträglichkeit des Präparates LDH-Bande 1 nativ Kaninchen (LDH 1-ISO-R-NAT 15377 ELAG) konnte nicht geklärt werden.

Nur drei Tiere vertrugen die Injektion dieses Präparates. Da die Komponente 5 erst zum Zeitpunkt des Todes anstieg, bis zu diesem Zeitpunkt die Komponente 1 jedoch abfiel, wurde in Gruppe A nur die Halbwertszeit der schnelleren Phase der Aktivitätsabnahme gerechnet.

Der Anteil der Komponente 1 an der Gesamtaktivität der LDH betrug 3 Stunden nach Injektion des Präparates LDH Bande 1 42,0-71,1% (Mittelwert 58,8%), 5 Stunden nach Injektion des Präparates 28,5-45,0% (Mittelwert 36,0%).

Die Halbwertszeiten der schnellen Phase der Aktivitätsabnahme (in Stunden gemessen) betrugen:

0.48, 0.41, 0.49, 0.43, 0.51 Stunden

Mittelwert: 0.464

Streuung der Einzelwerte: 0.042

Streuung des Mittelwertes: 0.018

Kaninchen Ko2 A

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	6885,0	26,0	6748,5	100,0
0,50	5050,0	26,0	4913,5	72,8
0,75	3822,0	25,0	3735,5	55,4
1,00	3185,0	25,0	3089,7	45,8
1,25	1820,0	25,0	1706,3	25,3
1,50	1492,4	24,0	1392,5	20,6
2,50	646,1	23,0	530,3	7,9
2,75	491,4	23,0	369,3	5,5
3,00	425,7	22,0	304,8	4,5
3,25	354,9	22,0	230,2	3,4
3,50	300,3	21,0	174,9	2,6
3,75	254,8	21,0	126,3	1,9
4,00	236,6	21,0	106,9	1,6
4,25	200,2	20,0	68,8	1,0
4,50	172,9	19,0	39,8	0,6
4,75	154,7	19,0	19,9	0,3
5,00	141,1	19,0	5,0	0,1

Anfangsaktivität 136,5 mU/ml

$$\sigma_2 = 1994,5 \quad C_1 = 7548,2$$

$$\lambda_2 = 0,81 \quad \lambda_1 = 1,43$$

$$th_1 = 0,48 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 0,86 \text{ Stunden}$$

Kaninchen Ko4 A

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	16471,0	30,0	16380,0	100,0
0,50	10920,0	30,0	10829,0	66,1
0,75	8554,0	29,0	8583,9	52,4
1,00	6188,0	28,0	6271,2	38,3
1,25	4368,0	28,0	4399,2	26,9
1,50	2912,0	27,0	2941,9	18,0
2,25	1456,0	25,0	1462,5	8,9
2,50	1274,0	25,0	1267,5	7,7
2,75	1101,0	25,0	1082,1	6,6
3,00	773,5	24,0	741,0	4,5
3,25	618,8	23,0	580,6	3,5
3,50	464,1	23,0	410,4	2,5
3,75	418,6	23,0	360,4	2,2
4,00	391,3	23,0	330,3	2,0
4,25	373,1	22,0	314,3	1,9
4,50	345,8	22,0	283,9	1,7
4,75	318,5	21,0	256,8	1,6
5,00	282,1	21,0	215,7	1,3
5,25	254,8	21,0	184,9	1,1
5,50	245,7	20,0	176,8	1,1
5,75	200,2	20,0	124,8	0,8
6,00	191,1	19,0	115,8	0,7
6,25	182,0	19,0	105,3	0,6

Anfangsaktivität 91,0 mU/ml

$$c_1 = 19223,9 \quad c_2 = 4306,5$$

$$\lambda_1 = 1,69 \quad \lambda_2 = 0,69$$

th₁ = 0,41 Stunden

th₂ = 1,10 Stunden

Kaninchen K10 A

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	14378,0	30,8	14268,8	100,0
0,50	10920,0	30,5	10857,7	76,1
0,75	7280,0	30,3	7222,6	50,6
1,00	5915,0	30,0	5872,9	41,2
1,25	3913,0	29,3	3886,3	27,2
1,50	2548,0	28,5	2519,9	17,7
1,75	2002,0	27,8	1974,9	13,8
2,00	1456,0	27,0	1420,8	10,0
2,25	1001,0	26,3	949,8	6,7
2,50	819,0	25,5	764,2	5,4
2,75	627,9	24,8	563,7	4,0
3,00	509,6	24,0	439,7	3,1
3,25	427,7	23,8	350,7	2,5
3,50	354,9	23,5	271,6	1,9
3,75	291,2	23,3	201,7	1,4
4,00	263,9	23,0	172,1	1,2
4,25	227,5	22,8	132,0	0,9
4,50	191,1	22,5	91,7	0,6
4,75	163,8	20,5	62,7	0,4

Anfangsaktivität 109,2

$$\begin{aligned}
 c_1 &= 20514,0 & c_2 &= 250,0 \\
 \lambda_1 &= 1,40 & \lambda_2 &= 0,25
 \end{aligned}$$

$$th_1 = 0,49 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 2,73 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K24 A

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	8372,0	36,0	8299,2	100,0
0,50	6097,0	35,0	6118,3	73,7
1,00	3230,0	35,0	3206,5	38,6
2,00	1419,6	33,0	1409,9	17,0
2,50	1164,8	32,0	1160,3	14,0
3,00	910,0	32,0	889,5	10,7
3,50	800,8	30,0	796,3	9,6
4,00	782,6	29,0	787,4	9,5

Anfangsaktivität 72,8 mU/ml

$$c_1 = 10569 \quad c_2 = 1354,2$$

$$\lambda_1 = 1,62 \quad \lambda_2 = 0,15$$

$$th_1 = 0,43 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K25 A

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	9828,0	34,0	9773,4	100,0
0,50	6794,0	34,0	6739,4	69,0
1,00	4504,5	34,0	4449,9	45,5
2,00	1874,6	34,0	1820,0	18,6
2,50	1474,2	33,0	1441,1	14,7
3,00	1055,6	33,0	1016,2	10,4
3,50	855,4	32,0	825,1	8,4
4,00	764,4	31,0	742,1	7,6
4,50	600,6	30,0	579,1	5,9

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$c_1 = 10016,3 \quad c_2 = 2245,6$$

$$\lambda_1 = 1,35 \quad \lambda_2 = 0,31$$

$$th_1 = 0,51 \text{ Stunden}$$

Gruppe B.

Die Gruppe B umfaßt 6 Kaninchen, denen das LDH-Präparat LDH Bande 5 injiziert wurde.

Die Kaninchen vertrugen die Injektion des Präparates gut.

Die Auftrennung der LDH in ihre Isoenzyme ergab, daß 3 Stunden nach Injektion des LDH-Präparates der Anteil der Komponente 5 64,1-85,3% (Mittelwert 69,4%), 6 Stunden nach Injektion 52,6-63,4% (Mittelwert 62,9%) der Gesamtaktivität betrug.

Die Halbwertszeiten der schnellen Phase der Aktivitätsabnahme betragen:

0,44, 0,43, 0,60, 0,19, 0,61, 0,75 Stunden

Mittelwert: 0,503

Streuung der Einzelwerte: 0,194

Streuung des Mittelwertes: 0,079

Die Halbwertszeiten der langsamen Phase der Aktivitätsabnahme betragen:

1,15, 1,60, 1,93, 1,82, 1,61, 1,52 Stunden

Mittelwert: 1,605

Streuung der Einzelwerte: 0,270

Streuung des Mittelwertes: 0,110

Kaninchen Ko3 B

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	18382,0	34,0	18327,4	100,0
0,50	12012,0	34,0	11957,4	65,2
0,75	10010,0	34,0	9955,4	54,3
1,00	8190,0	34,0	8135,4	44,4
1,25	6370,0	32,0	6506,8	35,5
1,50	4450,0	32,0	4528,6	24,7
1,75	3822,0	31,0	3938,6	21,5
2,00	2912,0	30,0	3030,6	16,5
2,25	2184,0	29,0	2290,7	12,5
2,50	1674,0	28,0	1766,6	9,6
2,75	1547,0	27,0	1650,7	9,0
3,00	1401,4	27,0	1489,6	8,1
3,25	1183,0	27,0	1248,1	6,8
3,50	1019,2	26,0	1180,5	5,9
3,75	855,4	26,0	897,9	4,9
4,00	738,2	25,0	776,8	4,2
4,25	637,0	24,0	670,6	3,7
4,50	509,6	24,0	523,9	2,9
4,75	418,6	23,0	424,7	2,3
5,00	318,5	23,0	307,9	1,7
5,25	245,7	22,0	225,8	1,2
5,50	172,9	22,0	139,8	0,8

Anfangsaktivität 54,6

$$c_1 = 16800,0 \quad c_2 = 7562,8$$

$$\lambda_1 = 1,58 \quad \lambda_2 = 0,60$$

$$th_1 = 0,44 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 1,15 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K22 B

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	21476,0	34,0	21421,4	100,0
0,50	18200,0	34,0	18145,4	84,7
1,00	12194,0	32,0	12507,3	58,4
2,00	6643,0	32,0	6788,0	31,7
2,50	5187,0	31,0	5365,7	25,0
3,00	4258,8	31,0	4395,3	20,5
3,50	3385,2	30,0	3532,5	16,5
4,00	2548,0	29,0	2682,3	12,5
4,50	2111,2	28,0	2243,6	10,5
5,00	1710,8	28,0	1806,8	8,4
5,50	1328,6	28,0	1389,8	6,5
6,00	1092,0	28,0	1131,7	5,3
6,50	882,7	28,0	903,4	4,2
7,00	746,2	28,0	754,5	3,5
9,25	345,8	25,0	330,9	1,5

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$\begin{aligned} c_2 &= 11722,0 & c_1 &= 15461,6 \\ \lambda_2 &= 1,60 & \lambda_1 &= 0,43 \end{aligned}$$

$$th_1 = 0,43 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 1,60 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K23 B

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	21840,0	35,0	21785,4	100,0
0,50	18200,0	35,0	18145,4	83,3
1,00	11921,0	33,0	12231,5	56,1
2,00	6097,0	32,0	6321,3	29,0
2,50	4868,5	30,0	5184,2	23,8
3,00	4186,0	30,0	4449,2	20,4
3,50	3075,8	30,0	3253,6	14,9
4,00	2347,8	30,0	2469,6	11,3
4,50	2074,8	30,0	2175,6	10,0
5,00	1729,0	30,0	1803,2	8,3
5,50	1337,7	29,0	1401,5	6,4
6,00	1092,0	26,0	1181,0	5,4
6,50	928,2	26,0	994,6	4,6
7,00	791,7	26,0	839,2	3,9
7,50	637,0	26,0	663,0	3,0
8,00	582,4	26,0	600,9	2,8
8,50	509,6	25,0	525,0	2,4
9,00	391,3	25,0	388,5	1,8
9,50	336,7	25,0	325,5	1,5
10,00	327,6	25,0	315,0	1,4

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$c_1 = 16578,6 \quad c_2 = 10176,8$$

$$\lambda_1 = 1,16 \quad \lambda_2 = 0,36$$

$$th_1 = 0,60 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 1,93 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K28 B

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	16744,0	25,0	16680,3	100,0
0,50	14196,0	25,0	14132,3	84,7
1,00	10192,0	25,0	10128,3	60,7
2,00	7052,5	24,0	7082,0	42,5
2,50	5460,0	22,0	5612,2	33,6
3,00	4914,0	22,0	5044,3	30,2
3,50	4186,0	21,0	4342,2	26,0
4,00	3130,4	20,0	3271,1	19,6
4,50	2639,0	20,0	2747,0	16,5
5,00	2293,2	20,0	2378,1	14,3
5,50	1892,8	20,0	1951,0	11,7
6,00	1638,0	20,0	1679,3	10,1
6,50	1274,0	20,0	1291,0	7,7
7,00	1092,0	20,0	1096,9	6,6
7,50	910,0	19,0	914,0	5,5
8,00	728,0	19,0	717,4	4,3
8,50	582,4	18,0	567,1	3,4
9,00	455,0	18,0	427,8	2,6
9,50	345,8	18,0	308,4	1,8
10,00	273,0	18,0	228,8	1,4

Anfangsaktivität 63,7 mU/ml

$$c_2 = 6880,1 \quad c_1 = 15356,0$$

$$\lambda_2 = 3,60 \quad \lambda_1 = 0,38$$

$$th_1 = 0,19 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 1,82 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K33 B

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	23296,0	27,0	23232,3	100,0
0,50	19292,0	27,0	19228,3	82,8
1,00	13468,0	27,0	13404,3	57,7
2,00	7644,0	26,0	7684,1	33,1
2,50	5005,0	26,0	5009,0	21,6
3,00	3776,5	25,0	3814,5	16,4
3,50	3239,6	25,0	3262,9	14,0
4,00	2475,2	24,0	2510,6	10,8
4,50	1929,2	24,0	1942,2	8,4
5,00	1638,0	24,0	1639,0	7,1
5,50	1292,2	24,0	1279,0	5,5
6,00	1073,4	23,0	1065,0	4,6
6,50	819,0	23,0	796,7	3,4
7,00	709,8	22,0	690,4	3,0
7,50	564,2	22,0	534,8	2,3
8,00	436,8	22,0	398,7	1,7
8,50	364,0	20,0	329,1	1,4
9,00	309,4	20,0	269,3	1,2
9,50	263,9	20,0	219,4	0,9
10,00	200,2	19,0	151,5	0,7

Anfangsaktivität 63,7 mU/ml

$$\begin{aligned}
 c_1 &= 15035,0 & c_2 &= 13351,5 \\
 \lambda_1 &= 1,13 & \lambda_2 &= 0,43
 \end{aligned}$$

$$th_1 = 0,61 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 1,61 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K34 B

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	26208,0	28,0	26135,2	100,0
0,50	22204,0	28,0	22131,2	84,7
1,00	14924,0	26,0	15263,7	58,4
2,00	8190,0	25,0	8455,4	32,4
2,50	5460,0	24,0	5686,5	21,8
3,00	3913,0	24,0	4053,5	15,5
3,50	3094,0	24,0	3189,0	12,2
4,00	2275,0	23,0	2355,1	9,0
4,50	1747,2	23,0	1790,7	6,9
5,00	1474,2	22,0	1518,2	5,8
5,50	1092,0	22,0	1104,1	4,2
6,00	855,0	22,0	847,4	3,2
6,50	679,4	20,0	674,0	2,6
7,00	582,4	20,0	566,2	2,2
7,50	473,2	20,0	444,9	1,7
8,00	345,8	19,0	307,1	1,2
8,50	291,2	18,0	248,7	1,0
9,00	236,6	18,0	186,5	0,7
9,50	200,2	18,0	145,1	0,6
10,00	154,7	13,0	93,3	0,4

Anfangsaktivität 72,8 mU/ml

$$c_1 = 19672,7 \quad c_2 = 12021,0$$

$$\lambda_1 = 0,92 \quad \lambda_2 = 0,45$$

$$th_1 = 0,75 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 1,52 \text{ Stunden}$$

Gruppe C

Die Gruppe C umfaßt 6 Kaninchen, denen das Präparat LDH aus Kaninchenmuskel injiziert wurde.

Die Kaninchen vertrugen die Injektion des Präparates gut. Die Auftrennung der LDH in Isoenzyme ergab, daß der Anteil der Komponente 5 3 Stunden nach der Injektion des LDH-Präparates 51,5-74,1% (Mittelwert 60,6%), 6 Stunden nach Injektion 42,1-64,0% (Mittelwert 55,1%) der Gesamtaktivität betrug.

Die Halbwertszeiten der schnellen Phase der Aktivitätsabnahme betrugen:

0,68, 0,54, 0,85, 0,84, 0,75, 0,38 Stunden

Mittelwert: 0,673

Streuung der Einzelwerte: 0,183

Streuung des Mittelwertes: 0,075

Die Halbwertszeiten der langsamen Phase der Aktivitätsabnahme betrugen:

1,95, 1,69, 1,98, 2,03, 1,91, 1,71 Stunden

Mittelwert: 1,878

Streuung der Einzelwerte: 0,143

Streuung des Mittelwertes: 0,058

Kaninchen K11 C

Zeit (Stunden)	gemessen Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	36400,0	31,5	36281,7	100,0
0,50	27330,0	31,0	27410,3	75,5
0,75	23660,0	30,5	23885,4	65,8
1,00	21840,0	30,0	22197,4	61,2
1,25	19110,0	28,5	19823,5	54,6
1,50	16835,0	27,0	17814,9	49,1
1,75	14560,0	25,5	15706,7	43,3
2,00	12740,0	24,0	14003,6	38,6
2,25	11830,0	23,8	13028,2	35,9
2,50	10920,0	23,5	12063,2	33,2
2,75	9100,0	23,3	10056,9	27,7
3,00	8190,0	23,0	9073,3	25,0
3,25	7371,0	22,3	8226,8	22,7
3,50	6880,0	21,5	7748,8	21,4
3,75	6188,0	20,8	7017,8	19,3
4,00	5460,0	20,0	6238,5	17,2
4,25	4823,0	19,3	5542,6	15,3
4,50	4368,0	18,5	5056,2	13,9
4,75	4004,0	17,8	4662,8	12,9
5,00	3640,0	17,0	4267,2	11,8
5,25	3367,0	16,5	3960,1	10,9
5,50	3094,0	16,0	3649,0	10,1
5,75	2730,0	15,5	3221,7	8,9
6,75	1947,0	13,0	2322,6	6,4

Anfangsaktivität 118,3 mU/ml

$$\begin{aligned}
 c_2 &= 12979,9 & c_1 &= 25143,5 \\
 \lambda_2 &= 1,02 & \lambda_1 &= 0,36
 \end{aligned}$$

$th_1 = 0,68$ Stunden

$th_2 = 1,95$ Stunden

Kaninchen K13 C

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,50	13650,0	30,0	13536,2	100,0
1,00	8372,0	29,0	8376,2	61,9
1,50	6370,0	27,5	6479,6	47,9
2,00	4459,0	26,0	4593,5	33,9
2,50	3385,2	25,5	3481,7	25,7
3,00	2402,4	25,0	2452,1	18,1
3,50	1856,4	24,0	1892,0	14,0
3,75	1638,0	24,0	1654,8	12,2
4,00	1565,2	24,0	1575,8	11,6
4,25	1456,0	23,5	1466,8	10,8
4,50	1365,0	23,0	1376,3	10,2
4,75	1219,4	22,5	1224,1	9,0
5,00	1028,3	22,0	1019,0	7,5
5,25	928,3	21,8	909,9	6,7
5,50	819,0	21,6	789,8	5,8
5,75	764,4	21,4	730,5	5,4
6,00	700,7	21,2	660,7	4,9
6,25	646,1	21,0	600,7	4,4
6,75	546,0	20,0	493,9	3,6
7,75	336,7	20,0	254,7	1,9

Anfangsaktivität 113,8 mU/ml

$$c_1 = 13022,2 \quad c_2 = 7834,5$$

$$\lambda_1 = 1,29 \quad \lambda_2 = 0,41$$

$th_1 = 0,54$ Stunden

$th_2 = 1,69$ Stunden

Kaninchen K19 C

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	29120,0	35,0	29065,4	100,0
1,00	18564,0	32,0	19363,7	66,6
2,00	11011,0	31,0	11630,6	40,0
2,50	8372,0	31,0	8829,2	30,4
3,00	6794,0	31,0	7154,1	24,6
3,50	5278,0	31,0	5544,8	19,1
4,00	4295,2	31,0	4501,6	15,5
4,50	3822,0	30,0	4057,2	14,0
5,00	3348,0	30,0	3546,7	12,2
5,50	2511,0	30,0	2645,4	9,1
6,00	2002,0	28,0	2157,1	7,4
6,50	1619,8	28,0	1733,8	6,0
7,00	1319,5	30,0	1362,2	4,7
7,50	1092,0	29,0	1133,2	3,9
8,00	1001,0	29,0	1033,8	3,6
8,50	891,8	29,0	914,5	3,1
9,00	691,6	29,0	695,8	2,4
9,50	637,6	29,0	636,8	2,2
10,00	600,6	28,0	604,8	2,1

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$\begin{aligned}
 c_1 &= 17072,9 & c_2 &= 16352,8 \\
 \lambda_1 &= 0,81 & \lambda_2 &= 0,35
 \end{aligned}$$

$th_1 = 0,85$ Stunden

$th_2 = 1,98$ Stunden

Kaninchen K2o C

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	27300,0	37,0	27245,4	100,0
0,50	23660,0	36,0	23980,1	88,0
1,00	17654,4	35,0	18158,5	66,6
2,00	10920,0	34,0	11382,8	41,8
2,50	8190,0	34,0	8522,8	31,3
3,00	6370,0	33,0	6716,4	24,7
3,50	4622,8	33,0	4858,2	17,8
4,00	4186,0	32,0	4459,3	16,4
4,50	3640,0	31,0	3926,9	14,4
5,00	2984,0	31,0	3208,4	11,8
5,50	2293,0	31,0	2451,6	9,0
6,00	1911,0	30,0	2062,7	7,6
6,50	1638,0	30,0	1759,3	6,5
7,00	1274,0	29,0	1374,2	5,0
7,50	1055,6	29,0	1128,1	4,1
8,00	910,0	28,0	977,6	3,6
8,50	874,4	28,0	935,8	3,4
9,00	664,0	28,0	696,5	2,6
9,50	600,6	28,0	624,0	2,3

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$c_1 = 16793,0 \quad c_2 = 15082,8$$

$$\lambda_1 = 0,83 \quad \lambda_2 = 0,34$$

$th_1 = 0,84$ Stunden

$th_2 = 2,03$ Stunden

Kaninchen K3o C

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,50	17654,0	36,0	17590,3	100,0
1,00	12103,0	36,0	12039,3	68,4
2,00	7280,0	35,0	7329,1	41,7
2,50	5460,0	34,0	5564,9	31,6
3,00	4295,2	33,0	4429,9	25,2
3,50	3094,0	32,0	3219,7	18,3
4,00	2639,0	31,0	2776,5	15,8
4,50	2256,8	31,0	2364,4	13,4
5,00	1638,0	30,0	1721,9	9,8
5,50	1401,9	30,0	1463,7	8,3
6,00	1146,6	27,0	1235,2	7,0
6,50	910,0	27,0	965,3	5,5
7,00	846,3	27,0	892,7	5,1
7,50	679,4	27,0	702,3	4,0
8,00	564,2	26,0	578,7	3,3
8,50	473,2	26,0	473,5	2,7
9,00	382,2	26,0	368,3	2,1
9,50	318,5	25,0	298,6	1,7
10,00	263,9	25,0	234,6	1,3

Anfangsaktivität 63,7 mU/ml

$$c_1 = 13822,2 \quad c_2 = 10113,2$$

$$\lambda_1 = 0,92 \quad \lambda_2 = 0,36$$

th₁ = 0,75 Stunden

th₂ = 1,91 Stunden

Kaninchen K31 C

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	16380,0	38,0	16325,4	100,0
0,50	13832,0	38,0	13777,4	84,4
1,00	9100,0	37,0	9191,3	56,3
2,00	4268,0	36,0	4349,3	26,6
2,50	3458,0	35,0	3568,1	21,9
3,00	2948,0	34,0	3080,1	18,9
3,50	2366,0	33,0	2497,8	15,3
4,00	1929,0	33,0	2025,6	12,4
4,50	1565,2	32,0	1656,8	10,1
5,00	1255,8	32,0	1317,4	8,1
5,50	1001,0	31,0	1053,3	6,5
6,00	782,6	29,0	833,7	5,1
6,50	709,6	29,0	750,1	4,6
7,00	564,2	28,0	591,8	3,6
7,50	482,3	28,0	496,7	3,0
8,00	400,4	28,0	401,6	2,5
8,50	300,3	28,0	285,3	1,7
9,00	200,2	27,0	171,4	1,1
9,50	182,0	26,0	152,1	0,9
10,00	162,8	26,0	129,1	0,8

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$\begin{array}{ll}
 c_1 = 12233,0 & c_2 = 9962,5 \\
 \lambda_1 = 1,81 & \lambda_2 = 0,41
 \end{array}$$

$th_1 = 0,38$ Stunden

$th_2 = 1,71$ Stunden

Gruppe D

Die Gruppe D umfaßt 6 Kaninchen, denen 24 Stunden vor Injektion des Präparates LDH aus Kaninchenmuskel 3 ml Thorotrast pro kg Körpergewicht injiziert wurde.

Die mit Thorotrast vorbehandelten Kaninchen bekamen häufiger Lungenembolien als die Kaninchen der Gruppe C.

Die Auftrennung der LDH in Isoenzyme ergab, daß der Anteil der Komponente 5 drei Stunden nach Injektion des LDH-Präparates 65,7-80,0% (Mittelwert 72,8%), 6 Stunden nach Injektion des LDH-Präparates 39,6-77,6% (Mittelwert 62,1%) der Gesamtaktivität betrug.

Die Halbwertszeiten der schnellen Phase der Aktivitätsabnahme betrugen:

0.81, 1.39, 0.94, 0.96, 0.95, 1.02 Stunden

Mittelwert: 1.011

Streuung der Einzelwerte: 0.197

Streuung des Mittelwertes: 0.080

Die Halbwertszeiten der langsamen Phase der Aktivitätsabnahme betrugen:

3.84, 3.85, 5.49, 5.89, 5.71, 5.16 Stunden

Mittelwert: 4.990

Streuung der Einzelwerte: 0.919

Streuung des Mittelwertes: 0.375

Kaninchen K12 D

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	37856,0	33,0	37746,8	100,0
0,50	34580,0	33,0	34470,8	91,3
1,00	26572,0	33,0	26462,8	70,1
1,50	18200,0	32,3	18279,8	48,4
2,00	13650,0	31,5	13844,0	36,7
2,50	10556,0	30,8	10789,8	28,6
3,00	6885,0	30,0	7079,2	18,8
3,50	4868,0	29,0	5042,9	13,4
4,00	3822,0	28,0	3989,9	10,6
4,25	3276,0	27,3	3436,2	9,1
4,50	2948,0	26,5	3114,2	8,3
4,75	2766,0	25,8	2942,3	7,8
5,00	2548,0	25,0	2730,0	7,2
5,50	2220,4	24,0	2394,8	6,3
6,00	2111,2	23,0	2300,8	6,1
6,50	1911,0	23,0	2070,7	5,5
7,00	1638,0	23,0	1757,0	4,7
8,00	1383,2	22,0	1483,2	3,9
9,00	1055,6	22,0	1101,8	2,9
10,00	819,0	21,0	836,9	2,2
12,00	464,1	19,0	429,1	1,1

Anfangsaktivität 109,2 mU/ml

$$c_1 = 46517,9 \quad c_2 = 5410,0$$

$$\lambda_1 = 0,85 \quad \lambda_2 = 0,18$$

$$th_1 = 0,81 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 3,84 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K15 D

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	47320,0	34,0	47219,9	100,0
0,50	40040,0	34,0	39939,9	84,6
1,00	36400,0	33,0	36849,9	78,0
1,50	33670,0	32,0	34587,2	73,2
2,00	25480,0	31,0	26533,5	56,2
2,50	19656,0	30,0	20741,1	43,9
3,00	12285,0	29,0	13108,0	27,8
3,50	10920,0	28,0	11803,5	25,0
4,00	8417,0	27,0	9199,0	19,5
4,50	5587,4	27,0	6069,3	12,9
5,00	4550,0	26,0	4989,3	10,6
5,50	4368,0	25,0	4849,9	10,3
5,75	4186,0	24,5	4674,0	9,9
6,00	3822,0	24,0	4285,8	9,1
6,25	3458,0	23,5	3892,1	8,2
6,50	3094,0	23,0	3492,9	7,4
6,75	2802,0	22,5	3172,7	6,7
7,00	2420,6	22,0	2742,4	5,8
8,00	1820,0	20,0	2084,7	4,4
9,00	1292,1	19,5	1452,1	3,1
10,50	819,0	19,0	882,3	1,9

Anfangsaktivität 100,1 mU/ml

$$c_1 = 52645,5 \quad c_2 = 4296,3$$

$$\lambda_1 = 0,50 \quad \lambda_2 = 0,18$$

$$th_1 = 1,39 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 3,85 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K17 D

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	17836,0	32,0	17754,1	100,0
0,50	13650,0	31,0	13767,6	77,5
1,00	10192,0	30,0	10407,5	58,6
2,00	6142,5	29,0	6328,0	35,6
2,50	4504,5	29,0	4617,7	26,0
3,00	3567,2	28,0	3690,3	20,8
3,50	3230,5	28,0	3333,8	18,8
4,00	2775,5	27,0	2891,7	16,3
4,50	2438,8	27,0	2530,2	14,3
5,00	2147,6	27,0	2217,6	12,5
5,50	1965,6	26,0	2049,9	11,5
6,00	1765,4	25,0	1856,8	10,5
6,50	1511,2	24,0	1597,5	9,0
7,00	1310,4	24,0	1373,0	7,7
7,50	1255,8	24,0	1312,0	7,4
8,00	1155,7	23,0	1215,9	6,8
8,50	1092,0	23,0	1143,8	6,4
9,00	1019,2	22,0	1075,1	6,1
9,50	982,9	21,0	1046,8	5,9
10,00	946,4	21,0	1004,3	5,7

Anfangsaktivität 81,9 mU/ml

$$c_1 = 15805,5 \quad c_2 = 3306,5$$

$$\lambda_1 = 0,73 \quad \lambda_2 = 0,13$$

$$th_1 = 0,94 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 5,49 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K18 D

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	11830,0	31,0	11716,2	100,0
0,50	8736,0	30,0	8747,2	74,7
1,00	6794,0	30,0	6777,0	57,8
2,00	4222,4	29,0	4227,7	36,1
2,50	3130,3	28,0	3147,8	26,9
3,00	2730,0	28,0	2729,9	23,3
3,50	2366,0	28,0	2350,1	20,1
4,00	1910,0	27,0	1900,3	16,2
4,50	1510,6	27,0	1477,8	12,6
5,00	1328,6	27,0	1285,2	11,0
5,50	1173,9	26,0	1136,9	9,7
6,00	1119,3	25,0	1092,9	9,3
6,50	1073,4	24,0	1057,0	9,0
7,00	964,6	24,0	937,1	8,0
7,50	910,0	24,0	877,0	7,5
8,00	828,1	23,0	797,1	6,8
8,50	764,4	23,0	726,0	6,2
9,00	709,8	22,0	673,7	5,8
9,50	679,4	21,0	647,6	5,5
10,00	573,3	21,0	526,1	4,5

Anfangsaktivität 113,8 mU/ml

$$c_1 = 10909,8 \quad c_2 = 1904,4$$

$$\lambda_1 = 0,72 \quad \lambda_2 = 0,12$$

$$th_1 = 0,96 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 5,89 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K26 D

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	30913,0	14,0	30785,7	100,0
1,00	25116,0	14,0	24988,7	81,2
2,00	16380,0	13,0	16441,7	53,4
2,50	12922,0	13,0	12943,5	42,0
3,00	10092,0	12,0	10196,4	33,1
4,00	9100,0	12,0	9181,4	29,8
5,00	6916,0	10,0	7104,5	23,1
6,00	6794,0	10,0	6976,8	22,7
7,00	6006,0	10,0	6152,1	20,0
7,50	5441,8	10,0	5561,7	18,1
8,00	4950,4	10,0	5047,4	16,4
8,50	4404,4	9,0	4525,8	14,7
9,00	4004,0	9,0	4102,1	13,3
9,50	3822,0	9,0	3909,5	12,7
10,00	3567,2	9,0	3639,9	11,8

Anfangsaktivität 127,3 mU/ml

$$\begin{aligned} c_1 &= 23455,1 & c_2 &= 12882,4 \\ \lambda_1 &= 0,73 & \lambda_2 &= 0,12 \end{aligned}$$

$$th_1 = 0,95 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 5,71 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K27 D

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	27300,0	27,0	27199,9	100,0
0,50	23296,0	27,0	23195,9	85,3
1,00	20384,0	27,0	20283,9	74,6
2,00	11193,0	26,0	11244,0	41,3
2,50	9282,0	26,0	9307,7	34,2
3,00	6643,0	25,0	6722,2	24,7
3,50	5460,0	24,0	5580,2	20,6
4,00	4550,0	23,0	4693,7	17,3
4,50	3731,0	23,0	3829,9	14,1
5,00	3539,8	23,0	3628,2	13,3
5,50	3166,8	23,0	3234,7	11,9
6,00	2766,4	23,0	2812,4	10,3
6,50	2329,6	23,0	2351,7	8,6
7,00	2165,8	23,0	2178,9	8,0
7,50	2002,0	22,0	2032,2	7,5
8,00	1929,2	22,0	1954,4	7,2
8,50	1801,8	22,0	1818,3	6,7
9,00	1674,4	22,0	1682,1	6,2
9,50	1456,0	22,0	1448,8	5,3
10,00	1328,6	21,0	1329,5	4,9

Anfangsaktivität 100,1 mU/ml

$$c_1 = 26935,5 \quad c_2 = 5173,0$$

$$\lambda_1 = 0,68 \quad \lambda_2 = 0,13$$

$th_1 = 1,02$ Stunden

$th_2 = 5,16$ Stunden

Gruppe E

Die Gruppe E umfaßt 3 Kaninchen. Jedem Kaninchen wurde Hämolysat injiziert, das aus dem eigenen Blut des jeweils 3 Tage später verwendeten Versuchstieres gewonnen wurde.

Die Mehrzahl der Versuchstiere starb sofort oder kurz nach Injektion des Hämolysates an Lungenembolien.

Der Anteil der Isoenzyme Komponente 1 und 2 an der LDH-Gesamtaktivität betrug 1 Stunde nach der Injektion des Hämolysates 85,0-93,8% (Mittelwert 89,3%), 3 Stunden nach Injektion des Hämolysates 59,8-77,5% (Mittelwert 75,1%).

Die Halbwertszeiten der schnellen Phase der Aktivitätsabnahme betrugen:

0,42, 0,45, 0,51 Stunden

Mittelwert: 0,46

Streuung der Einzelwerte: 0,045

Streuung des Mittelwertes : 0,026

Die Halbwertszeiten der langsamen Phase der Aktivitätsabnahme betrugen:

2,02, 1,45, 2,26 Stunden

Mittelwert: 1,940

Streuung der Einzelwerte: 0,366

Streuung des Mittelwertes: 0,211

Kaninchen Ko1 E

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	1546,0	35,0	1491,4	100,0
0,50	1201,0	35,0	1146,4	76,9
0,75	819,0	35,0	764,4	51,3
1,00	564,0	34,0	517,2	34,7
1,25	491,4	34,0	443,5	29,7
1,50	400,4	34,0	351,1	23,5
1,75	318,5	33,0	272,0	18,2
2,00	250,2	33,0	201,6	13,5
2,25	227,5	32,0	180,9	12,1
2,50	209,4	32,0	161,9	10,9
2,75	191,3	31,0	145,1	9,7
3,00	182,0	31,0	135,2	9,1
3,25	182,2	30,0	135,3	9,1
3,50	154,7	29,0	109,3	7,3
3,75	113,7	28,0	65,5	4,4
4,00	109,2	28,0	60,5	4,1
5,00	91,0	27,0	40,9	2,7

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$c_1 = 1877,7 \quad c_2 = 298,6$$

$$\lambda_1 = 1,64 \quad \lambda_2 = 0,34$$

$$th_1 = 0,42 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 2,02 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K44 E

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	1346,8	24,0	1292,2	100,0
0,50	1092,0	24,0	1037,4	80,3
1,00	700,7	24,0	646,1	50,0
2,00	400,4	23,0	350,4	27,1
3,00	227,5	22,0	177,5	13,7
4,00	182,0	21,0	132,4	10,2
5,00	127,4	20,0	76,6	5,9
6,00	91,0	18,0	39,3	3,0

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$c_1 = 972,2 \quad c_2 = 711,2$$

$$1 = 1,53 \quad 2 = 0,45$$

$th_1 = 0,45$ Stunden

$th_2 = 1,54$ Stunden

Kaninchen K45 E

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	1183,0	26,0	1128,4	100,0
0,50	954,5	26,0	899,9	79,8
1,00	591,5	25,0	544,2	48,2
2,00	327,6	24,0	280,4	24,8
3,00	200,2	23,0	151,5	13,4
4,00	172,9	23,0	123,1	10,9
5,00	145,6	22,0	95,9	8,5
6,00	91,0	22,0	38,4	3,4

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$c_1 = 1119,0 \quad c_2 = 364,6$$

$$\lambda_1 = 1,35 \quad \lambda_2 = 0,31$$

$th_1 = 0,51$ Stunden

$th_2 = 2,26$ Stunden

Gruppe K

Die Gruppe K umfaßt 6 Kaninchen. Die Kaninchen erhielten 12 mg Zymosan pro Körpergewicht 24 Stunden vor Injektion des Präparates LDH aus Kaninchenmuskel.

Die mit Zymosan vorbehandelten Tiere bekamen häufiger Lungenembolien als die Tiere der Gruppe C.

Der Anteil der Komponente 5 an der LDH-Gesamtaktivität betrug 3 Stunden nach Injektion des LDH-Präparates 64,5-76,1% (Mittelwert 70,9%), 5 Stunden nach Injektion des LDH-Präparates 54,1-50,1% (Mittelwert 52,1%).

Die Halbwertszeiten der schnellen Phase der Aktivitätsabnahme betrugen:

0,66, 0,79, 1,10, 0,31, 0,89, 0,92 Stunden

Mittelwert: 0,778

Streuung der Einzelwerte: 0,271

Streuung des Mittelwertes: 0,110

Die Halbwertszeiten der langsamen Phase der Aktivitätsabnahme betrugen:

2,22, 2,06, 1,91, 1,78, 2,47, 2,43 Stunden

Mittelwert: 2,145

Streuung der Einzelwerte: 0,278

Streuung des Mittelwertes: 0,113

Kaninchen K37 K

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	17654,0	28,0	17590,3	100,0
0,50	14560,0	28,0	14496,3	82,4
1,00	10010,0	27,0	10084,4	57,3
2,00	5824,0	27,0	5840,3	33,2
2,50	4459,0	26,0	4517,4	25,7
3,00	3166,8	26,0	3189,3	18,1
3,50	2639,0	25,0	2682,6	15,3
4,00	2184,0	25,0	2208,6	12,6
4,50	1783,6	25,0	1791,6	10,2
5,00	1519,7	25,0	1516,7	8,6
5,50	1274,0	24,0	1277,5	7,3
6,00	1183,0	23,0	1197,0	6,8
6,50	946,4	23,0	944,0	5,4
7,00	791,7	23,0	778,6	4,4
7,50	691,6	23,0	671,5	3,8
8,00	618,8	23,0	593,6	3,4
8,50	527,8	23,0	496,3	2,8
9,00	455,0	23,0	418,5	2,4
9,50	364,0	23,0	321,2	1,8
10,00	300,3	22,0	256,3	1,5

Anfangsaktivität 63,7 mU/ml

$$c_1 = 14633,5 \quad c_2 = 6945,6$$

$$\lambda_1 = 1,06 \quad \lambda_2 = 0,31$$

$$th_1 = 0,66 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 2,22 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K38 K

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	22386,0	32,0	22336,0	100,0
0,50	19565,0	32,0	19515,0	87,4
1,00	13013,0	30,0	13344,3	59,7
2,00	6885,0	30,0	7036,0	31,5
2,50	5096,0	29,0	5268,6	23,6
3,00	3858,4	29,0	3976,4	17,8
3,50	2948,0	28,0	3068,5	13,7
4,00	2293,0	27,0	2407,9	10,8
4,50	1820,0	27,0	1900,1	8,5
5,00	1401,4	26,0	1470,6	6,6
5,50	1164,8	24,0	1246,0	5,6
6,00	1001,0	24,0	1062,9	4,8
6,50	819,0	24,0	859,5	3,8
7,00	709,8	24,0	737,4	3,3
7,50	527,8	24,0	534,0	2,4
8,00	473,2	23,0	479,2	2,1
8,50	436,8	22,0	443,7	2,0
9,00	391,3	22,0	391,5	1,8
9,50	291,2	22,0	276,7	1,2
10,00	182,0	22,0	151,4	0,7

Anfangsaktivität 50,0

$$c_1 = 20471,8 \quad c_2 = 6888,1$$

$$\lambda_1 = 0,88 \quad \lambda_2 = 0,34$$

$$th_1 = 0,79 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 2,06 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K4o K

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	26936,0	22,0	26881,4	100,0
0,50	24024,0	22,0	23969,4	89,2
1,00	20020,0	22,0	19965,4	74,3
2,00	11375,0	22,0	11320,4	42,1
2,50	9100,0	21,0	9161,4	34,1
3,00	7280,0	20,0	7410,7	27,6
3,50	5551,0	20,0	5637,3	21,0
4,00	4513,6	19,0	4630,5	17,2
4,50	2984,8	19,0	3042,9	11,3
5,00	2620,8	19,0	2664,9	9,9
5,50	2256,0	19,0	2286,1	8,5
6,00	1892,8	18,0	1932,5	7,2
6,50	1456,0	18,0	1473,3	5,5
7,00	1219,4	17,0	1239,5	4,6
7,50	1001,0	17,0	1007,1	3,7
8,00	764,4	17,0	755,3	2,8
8,50	618,8	17,0	600,4	2,2
9,00	473,2	16,0	450,8	1,7
9,50	400,4	16,0	372,4	1,4
10,00	391,3	15,0	366,9	1,4

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$c_1 = 19756,8 \quad c_2 = 11763,2$$

$$\lambda_1 = 0,63 \quad \lambda_2 = 0,36$$

$$th_1 = 1,10 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 1,91 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K41 K

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	10920,0	27,0	10865,4	100,0
0,50	7644,0	27,0	7589,4	69,8
1,00	4868,0	27,0	4813,4	44,3
2,00	2548,0	25,0	2561,7	23,6
2,50	2147,6	25,0	2150,3	19,8
3,00	1710,8	25,0	1701,6	15,7
3,50	1383,2	25,0	1365,0	12,6
4,00	1110,0	24,0	1098,8	10,1
4,50	910,0	24,0	890,6	8,2
5,00	764,4	24,0	739,0	6,8
5,50	655,2	23,0	633,5	5,8
6,00	546,0	23,0	518,3	4,8
6,50	491,4	23,0	460,7	4,2
7,00	409,5	22,0	379,2	3,5
7,50	327,6	22,0	291,7	2,7
8,00	273,0	21,0	236,4	2,2
8,50	245,7	20,0	209,4	1,9
9,00	200,2	20,0	159,6	1,5
9,50	172,9	20,0	129,6	1,2
10,00	145,6	19,0	101,0	0,9

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$c_1 = 10070,1 \quad c_2 = 5361,6$$

$$\lambda_1 = 2,22 \quad \lambda_2 = 0,39$$

$$th_1 = 0,31 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 1,78 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K42 K

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	16380,0	37,0	16325,4	100,0
0,50	13104,0	37,0	13049,4	79,9
1,00	8372,0	37,0	8317,4	50,9
2,00	5278,0	35,0	5389,2	33,0
2,50	4368,0	35,0	4450,3	27,3
3,00	3731,0	33,0	3909,8	23,9
3,50	2730,0	30,0	2972,7	18,2
4,00	2038,4	29,0	2235,7	13,7
4,50	1474,2	27,0	1644,9	10,1
5,00	1274,0	27,0	1413,0	8,7
5,50	1092,0	27,0	1202,1	7,4
6,00	946,4	26,0	1047,5	6,4
6,50	764,4	24,0	856,3	5,2
7,00	582,4	22,0	653,5	4,0
7,50	527,8	22,0	585,9	3,6
8,00	473,2	22,0	518,3	3,2
8,50	436,8	21,0	479,3	2,9
9,00	391,3	21,0	422,2	2,6
9,50	364,0	20,0	392,9	2,4
10,00	336,7	20,0	358,2	2,2

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$c_1 = 12591,5 \quad c_2 = 4839,9$$

$$\lambda_1 = 0,78 \quad \lambda_2 = 0,28$$

$$th_1 = 0,89 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 2,47 \text{ Stunden}$$

Kaninchen K43 K

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)	Hämatokrit (%)	verrechnete Aktivität (mU/ml)	verrechnete Aktivität (%)
0,25	18746,0	31,0	18691,4	100,0
0,50	15834,0	30,0	16008,1	85,6
1,00	11102,0	30,0	11207,5	60,0
2,00	6794,0	28,0	7032,4	37,6
2,50	5369,0	26,0	5699,5	30,5
3,00	4186,0	26,0	4430,8	23,7
3,50	3458,0	26,0	3650,0	19,5
4,00	2730,0	25,0	2908,0	15,6
4,50	2093,0	25,0	2215,7	11,9
5,00	1729,0	23,0	1868,5	10,0
5,50	1528,8	23,0	1645,1	8,8
6,00	1346,8	23,0	1442,0	7,7
6,50	1164,8	23,0	1238,9	6,6
7,00	928,2	22,0	987,5	5,3
7,50	764,4	21,0	812,7	4,3
8,00	688,5	20,0	735,0	3,9
8,50	600,6	20,0	633,0	3,4
9,00	509,6	20,0	527,5	2,8
9,50	464,1	19,0	480,7	2,6
10,00	404,4	18,0	411,0	2,2

Anfangsaktivität 54,6 mU/ml

$$c_1 = 14366,6 \quad c_2 = 6871,2$$

$$\lambda_1 = 0,75 \quad \lambda_2 = 0,29$$

$$th_1 = 0,92 \text{ Stunden}$$

$$th_2 = 2,48 \text{ Stunden}$$

2. Leerversuche

1. Einfluß der Operation zum Legen eines Vena cava Katheters auf die LDH-Aktivität im Plasma.

Bei den Kaninchen L₁ und L₂ wurde in der oben beschriebenen Technik ein Vena cava Katheter gelegt. 24 Stunden nach der Operation wurde die LDH-Aktivität im Plasma stündlich 9 und 10 Stunden lang bestimmt.

2. Einfluß der Thorotrastgabe auf die LDH-Aktivität im Plasma.

Das Kaninchen L₃ erhielt nach Legen des Vena cava Katheters 3,0 ml Thorotrast pro kg Körpergewicht injiziert. 24 Stunden nach der Thorotrastgabe wurde die LDH-Aktivität stündlich 9 Stunden lang bestimmt.

3. Einfluß der Zymosangabe auf die LDH-Aktivität im Plasma.

Das Kaninchen L₄ erhielt nach Legen des Vena cava Katheters 12 mg Zymosan pro kg Körpergewicht injiziert. Die LDH-Aktivität wurde 2,4,6,24,25,26,28,30,32,34 Stunden nach der Zymosangabe gemessen.

Kaninchen L₁

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)
-------------------	-----------------------------------

1,00	172,9
2,00	172,0
3,00	145,6
4,00	109,2
5,00	109,2
6,00	109,2
7,00	109,2
8,00	109,2
9,00	91,0

LDH-Aktivität vor Operation 172,9 mU/ml

Kaninchen L₂

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)
1,00	54,6
2,00	54,6
3,00	36,4
4,00	36,4
5,00	36,4
6,00	36,4
7,00	36,4
8,00	36,4
9,00	36,4
10,00	36,4

LDH-Aktivität vor Operation 54,6 mU/ml

Kaninchen L₃

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)
1,00	200,2
2,00	200,2
3,00	191,1
4,00	182,0
5,00	172,9
6,00	172,9
7,00	163,8
8,00	154,7
9,00	154,7

LDH-Aktivität vor Operation 200,2 mU/ml

Kaninchen L₄

Zeit (Stunden)	gemessene Aktivität (mU/ml)
2,00	72,8
4,00	72,8
6,00	91,0
24,00	100,1
25,00	91,0
26,00	72,8
28,00	72,8
30,00	72,8
32,00	72,8
34,00	72,8

LDH-Aktivität vor Operation 81,9 mU/ml

Bei keinem der Leerversuche kam es zu einem starken Anstieg der LDH-Aktivität im Plasma nach der Operation oder der Gabe von Thorotrast und Zymosan.

Der Verdünnungseffekt blieb unberücksichtigt, weil weniger häufig als bei den normalen Versuchsanordnungen Blut abgenommen wurde und weil der Verlauf der Aktivitätswerte keine Werte erreichte, deren Höhe die in den Ausscheidungsversuchen gemessenen Aktivitätswerte hätte wesentlich beeinflussen können.

Inkubationsversuche

Die LDH-Präparate

1. LDH Bande 1 nativ Kaninchen
2. LDH Bande 5 nativ Kaninchen
3. LDH aus Kaninchenmuskel

Wurden in 1/15 molaren Phosphatpuffer pH 7,2 und Kaninchenserum, das eine LDH-Aktivität im Ausgangswert von 136,5 mU/ml hatte, 10 Stunden lang bei 37°C in einem Wasserbad inkubiert. Um eine Konzentrationsänderung der inkubierten Lösungen zu verhindern,

wurden die Reagenzgläser mit einer selbstklebenden Folie (Parafilm) verschlossen.

Die LDH-Aktivität der inkubierten Lösungen lag zwischen 1164,0 und 1820,0 mU/ml.

Die Aktivitätsmessungen erfolgten stündlich.

a. Inkubation in Phosphatpuffer:

Zeit (Std.)	LDH Bande 1		LDH Bande 5		LDH aus Kaninchenmuskel	
	gemessene Aktivität (mU/ml)	(%)	gemessene Aktivität (mU/ml)	(%)	gemessene Aktivität (mU/ml)	(%)
0	1164,0	100	1474,2	100	1638,0	100
1,00	1001,0	85,0	1255,8	85,0	1437,8	87,0
2,00	946,4	81,0	1155,7	78,0	1328,6	81,0
3,00	928,2	80,0	1146,6	77,5	1274,0	77,6
4,00	873,6	75,0	1064,7	72,1	1164,8	71,1
5,00	855,4	73,4	928,2	62,8	973,7	59,3
6,00	819,0	70,3	819,0	57,1	891,8	54,4
7,00	764,4	65,5	709,8	48,1	819,0	50,0
8,00	637,0	54,7	573,3	38,8	691,6	42,2
9,00	564,2	48,4	509,6	34,5	646,1	39,4
10,00	546,0	47,9	467,2	31,7	600,6	36,6
gesamte Abnahme	52,1%		68,3%		63,4%	
Abnahme/Std.	5,2%		6,8%		6,3%	

b. Inkubation in Kaninchenserum:

Zeit (Std.)	LDH Bande 1		LDH Bande 5		LDH aus Kaninchenmuskel	
	gemessene Aktivität (mU/ml)	(%)	gemessene Aktivität (mU/ml)	(%)	gemessene Aktivität (mU/ml)	(%)
0	1255,8	100	1820,0	100	1383,2	100
1,00	1219,4	97,2	1783,6	98,0	1346,8	97,2
2,00	1219,4	97,2	1765,5	96,9	1310,4	94,7
3,00	1183,0	94,3	1692,6	92,9	1274,0	92,1
4,00	1155,7	91,9	1638,0	90,0	1237,5	89,3
5,00	1137,5	90,5	1583,0	87,0	1173,9	84,9
6,00	1128,4	89,9	1547,0	84,9	1137,5	82,2
7,00	1110,2	88,5	1346,8	73,9	1092,0	78,9
8,00	1073,8	85,6	1310,4	72,0	1019,2	73,6
9,00	1037,4	82,6	1274,0	70,0	982,8	71,0
10,00	1037,4	82,6	1219,4	67,0	964,6	69,8
	gesamte Abnahme 17,4%		gesamte Abnahme 33,0%		gesamte Abnahme 30,2%	
	Abnahme/Std. 1,7%		Abnahme/Std. 3,3%		Abnahme/Std. 3,0%	

Der Aktivitätsverlust der LDH-Präparate LDH Bande 5 und LDH aus Kaninchenmuskel war in den inkubierten Pufferlösungen etwa doppelt so groß wie in den inkubierten Serumsätzen.

In beiden Inkubationsansätzen zeigte das Präparat LDH Bande 1 die geringste Aktivitätsabnahme. Die Aktivitätsabnahme dieses Präparates im Phosphatpufferansatz war etwa dreimal so hoch verglichen mit dem Aktivitätsverlust im Serumansatz.

Die drei Präparate zeigten im Pufferansatz geringere Unterschiede des Aktivitätsverlustes.

Im Serumansatz war der Aktivitätsverlust von LDH Bande 1 etwa halb so groß wie der von LDH Bande 5 und LDH aus Kaninchenmuskel.

LDH Bande 5 und LDH aus Kaninchenmuskel verhielten sich in beiden Inkubationsansätzen ähnlich.

3. Vergleich der Halbwertszeiten

Der Vergleich der Halbwertszeiten der schnellen Phase der Aktivitätsabnahme zeigte, daß sich die Halbwertszeiten der Gruppe A (Komponente 1), B (LDH Komponente 5) und E (Hämolytat-Komponente 1 und 2) kaum voneinander unterscheiden. Deutlichere Unterschiede gab es zwischen Gruppe A und Gruppe C. Die Tiere der Gruppe C erhielten das Präparat LDH aus Kaninchenmuskel, das neben LDH Komponente 5 Proteinverunreinigungen enthielt.

Zwischen Gruppe B und Gruppe C war der Unterschied der kurzen Halbwertszeit kleiner. Am deutlichsten war der Unterschied der kurzen Halbwertszeiten zwischen Gruppe C und Gruppe D, in der Gruppe D erhielten die Kaninchen 24 Stunden vor Versuchsbeginn Thorotrast injiziert, während der Unterschied der kurzen Halbwertszeiten zwischen Gruppe C und Gruppe K, die Tiere dieser Gruppe erhielten 24 Stunden vor Versuchsbeginn Zymosan injiziert, geringer war.

Die Halbwertszeiten der langsamen Phase der Aktivitätsabnahme der Gruppen A, B und E unterschieden sich deutlicher voneinander als die entsprechenden Halbwertszeiten der schnellen Phase der Aktivitätsabnahme.

Während bei der schnellen Phase der Aktivitätsabnahme kein Unterschied zwischen den Gruppen A und E besteht, zeigt die langsame Phase einen Unterschied der Halbwertszeiten. Im Vergleich zur Gruppe C ist die Halbwertszeit der langsamen Phase der Gruppe D deutlich größer, die Halbwertszeit der Gruppe K steigt weniger stark an (Vergleiche Tabelle 1).

Tabelle 1

Halbwertszeiten (Mittelwert)

	schnelle Phase der Aktivitätsabnahme (Stunden) $\bar{x} \pm s$	langsame Phase der Aktivitätsabnahme (Stunden) $\bar{x} \pm s$
Gruppe A	0,46 $\pm$ 0,042	
Gruppe B	0,50 $\pm$ 0,194	1,60 $\pm$ 0,270
Gruppe C	0,67 $\pm$ 0,183	1,87 $\pm$ 0,143
Gruppe D	1,01 $\pm$ 0,197	4,99 $\pm$ 0,919
Gruppe E	0,46 $\pm$ 0,045	1,94 $\pm$ 0,366
Gruppe K	0,77 $\pm$ 0,271	2,14 $\pm$ 0,278

Ergebnisse der Signifikanzberechnung:

Es ergaben sich signifikante Unterschiede bei den Vergleichen der kurzen Halbwertszeiten zwischenden Gruppen A und C und zwischen den Gruppen C und D.

Bei den langen Halbwertszeiten zeigte nur der Vergleich der Gruppe C mit Gruppe D einen signifikanten Unterschied. Die Irrtumswahrscheinlichkeit bei Vergleich der langen Halbwertszeiten der Gruppe B mit Gruppe C und der Gruppe C mit der Gruppe K lagen etwas über der Signifikanzgrenze. (Siehe Tabelle 2)

Tabelle 2

Signifikanzen der Halbwertszeiten

Kurze Halbwertszeiten:

verglichene Gruppen	T-Wert	Irrtums- wahrscheinlichkeit
A , B	0,4399	67,04%
A , C	2,4731	3,54%
A , E	0,1261	90,38%
B , C	1,5565	15,06%
C , D	3,0706	1,18%
C , K	0,7839	45,13%

lange Halbwertszeiten

vergichene Gruppen	T-Wert	Irrtums- wahrscheinlichkeit
A , B	1,0322	34,93%
A , C	0,6301	55,63%
A , E	0,3983	70,42%
B , C	2,1851	5,38%
C , D	8,1880	0,04%
C , K	2,0835	6,38%

4. Erklärung der graphischen Darstellung der Aktivitätsabnahme
der LDH im Plasma

Von jeweils zwei Tieren jeder Gruppe wurde die graphische Darstellung der LDH-Aktivitätsabnahme im Plasma vorgenommen.

Auf der Ordinate wurde die LDH-Aktivität in $\mu\text{U/ml}$, auf der Abszisse die Zeit in Stunden aufgetragen.

Kurve 1 ist die Annäherungskurve zu den eingezeichneten Meßwerten.

Jede der Kurven 2 und 3 kennzeichnet einen exponentiellen Abfall, die Summe beider Exponentialfunktionen ergibt Kurve 1

Kurve 2 ist die Darstellung der ersten schnellen Phase der LDH-Aktivitätsabnahme, Kurve 3 die Darstellung der langsamen Phase der LDH-Aktivitätsabnahme.

Die senkrechten Striche th_1 und th_2 auf der Abszisse kennzeichnen die Halbwertszeiten beider Phasen.

th_1 = kurze Halbwertszeit

th_2 = lange Halbwertszeit

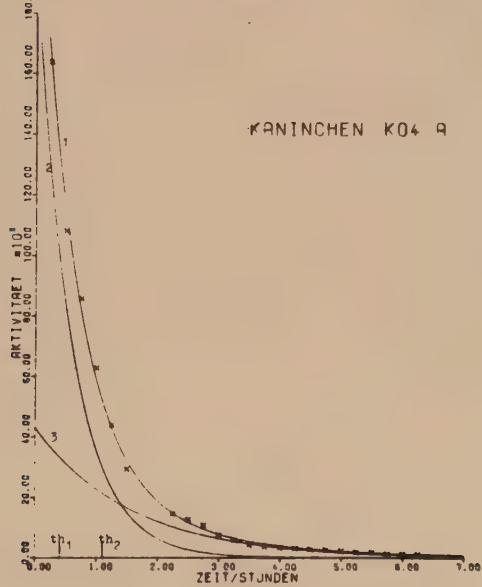
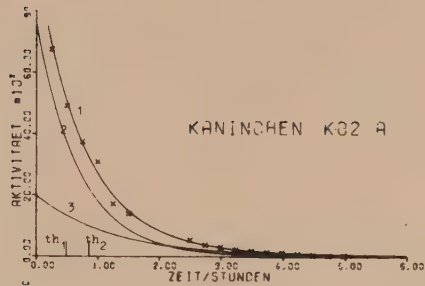


Abbildung 1: Kaninchen Ko2 A

Injektion von LDH Komponente 1
(Präparat: LDH 1 ISO-R-NAT 15377 ELAG)

Abbildung 2: Kaninchen Ko4 A

Injektion von LDH Komponente 1
(Präparat: LDH 1 ISO-R-NAT 15377 ELAG)

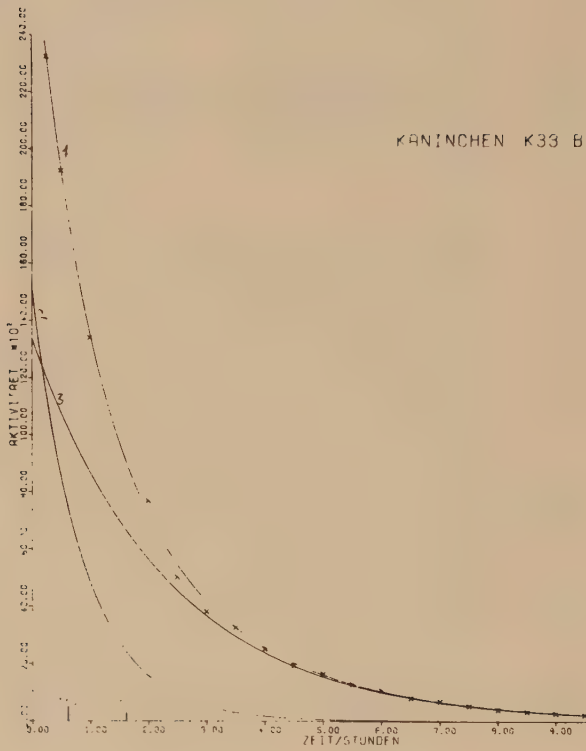


Abbildung 3: Kaninchen K33 B

Injektion von LDH Komponente 5

(Präparat: LDH 5 ISO-R-NAT 15376 ELAH)

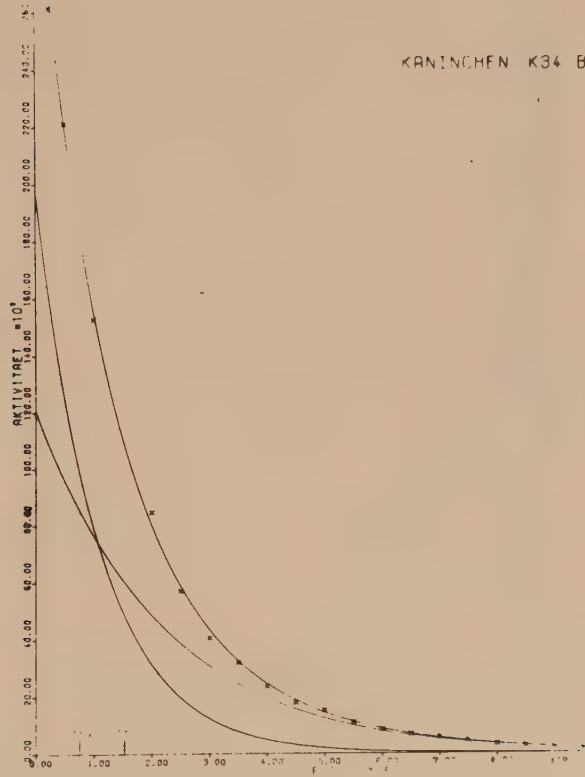


Abbildung 4: Kaninchen K34 B

Injektion von LDH Komponente 5

(Präparat: LDH ISO-R-NAT 15376 ELAH)

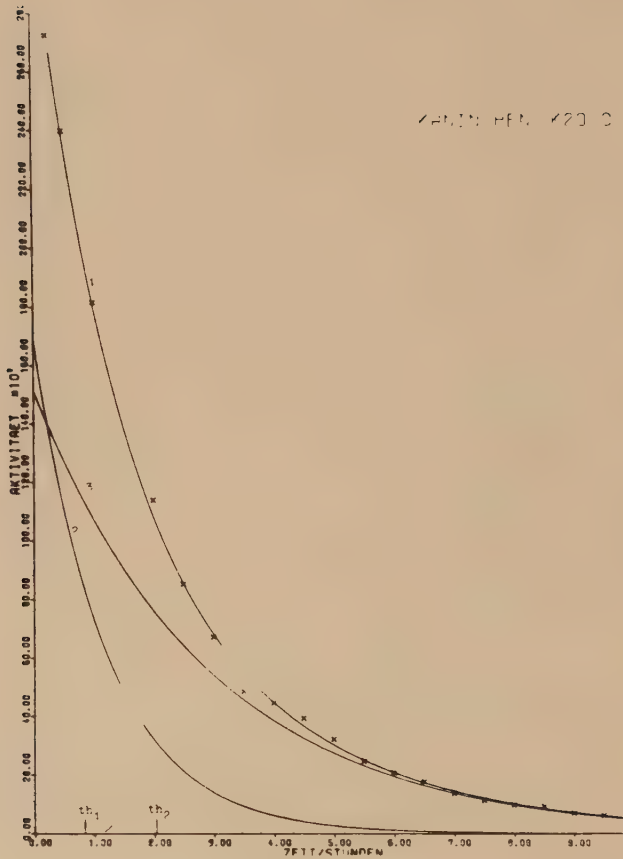


Abbildung 5: Kaninchen K20 C

Injektion von LDH Komponente 5 mit Protein-
verunreinigungen

(Präparat: LDH aus Kaninchenmuskel 15371 ELAC)

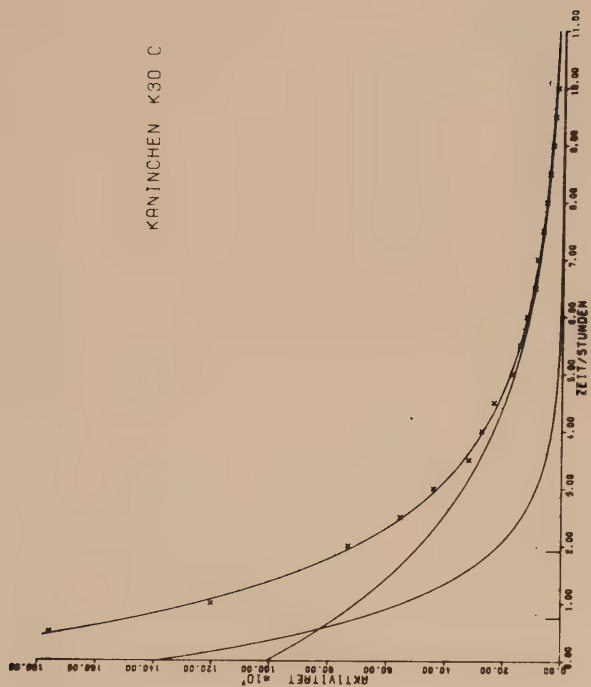


Abbildung 6: Kaninchen K30 C

Injektion von LDH Komponente 5 mit Protein-
verunreinigungen

(Präparat: LDH aus Kaninchenmuskel 15371 ELAC)

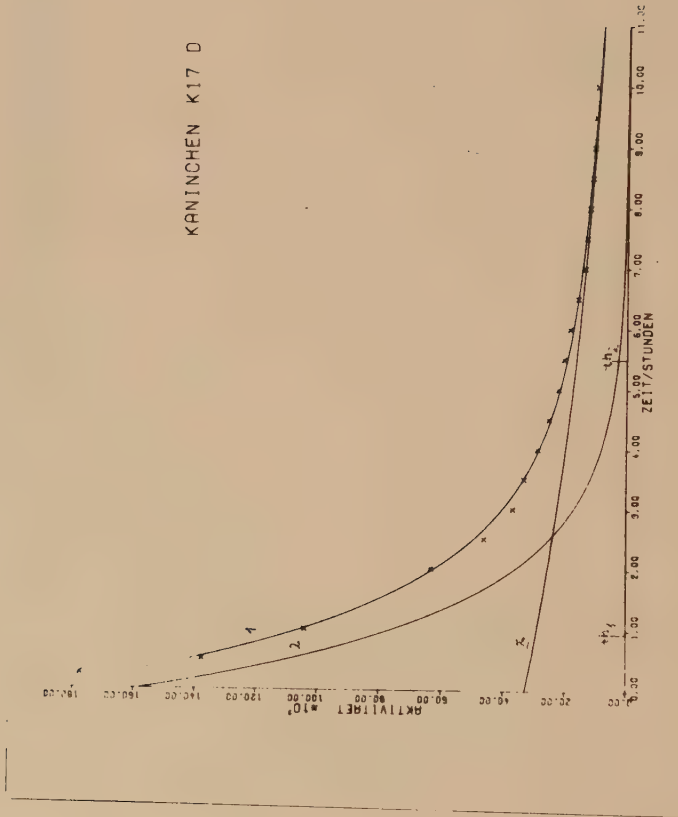


Abbildung 7: Kaninchen K17 D

Vorbehandlung des Versuchstieres mit Thorotrast,
 Injektion von LDH Komponente 5 mit Proteinverun-
 reinigungen
 (Präparat: LDH aus Kaninchenmuskel 15371 ELAC)

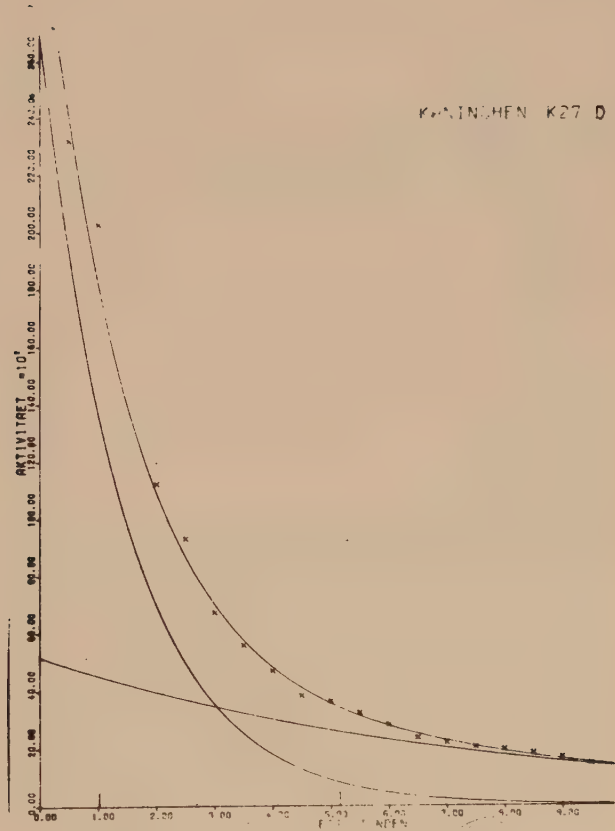


Abbildung 8: Kaninchen K27 D

Vorbehandlung des Versuchstieres mit Thorotrast,
Injektion von LDH Komponente 5 mit Proteinverun-
reinigungen

(Präparat: LDH aus Kaninchenmuskel 15371 ELAC)

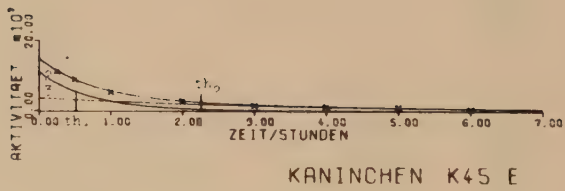


Abbildung 9: Kaninchen K01 E

Injektion von Hämolyat

(LDH Komponente 1 und 2 mit Proteinverunreinigungen)

Abbildung 10: Kaninchen K45 E

Injektion von Hämolyat

(LDH Komponente 1 und 2 mit Proteinverunreinigungen)

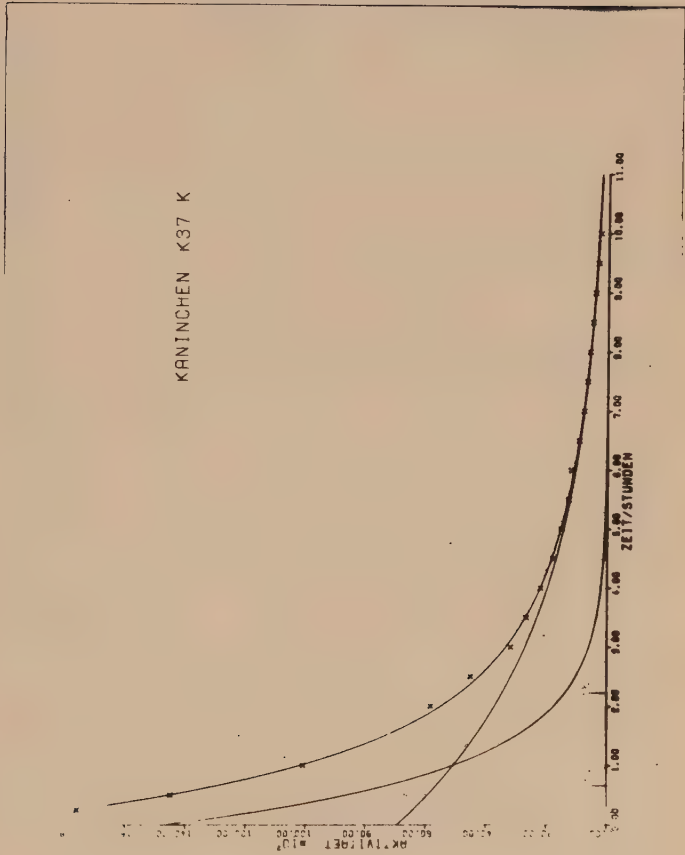


Abbildung 11: Kaninchen K37 K

Vorbehandlung des Versuchstieres mit Zymosan
 Injektion von LDH Komponente 5 mit Proteinver-
 unreinigungen
 (Präparat: LDH aus Kaninchenmuskel 15371 ELAC)

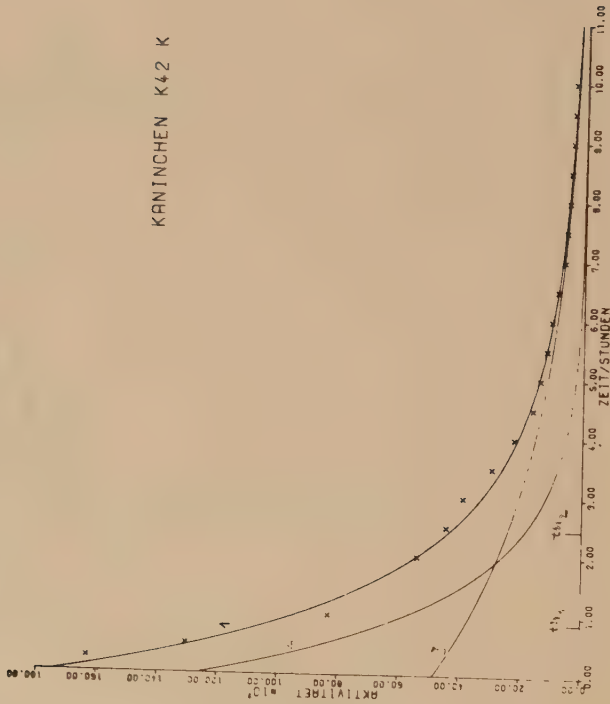


Abbildung 12: Kaninchen K42 K

Vorbehandlung des Versuchstieres mit Zymosan,
Injektion von LDH Komponente 5 mit Proteinver-
unreinigungen
(Präparat: LDH aus Kaninchenmuskel 15371 ELAC)

5. Ergebnisse der Berechnung der Verdünnungsphase im Plasmaraum bis zum theoretischen Einsatz der Abbauphase bei der Enzyminaktivierung der LDH-Isoenzyme

LDH Komponente 1 wurde vor Beginn der Abbauphase 1:3,78 bis 1:7,79 im Plasmaraum verdünnt.

Mittelwert 1:5,12 (siehe Abbildung 13)

LDH Komponente 5 wurde vor Beginn der Abbauphase 1:1,13 bis 1:2,22 im Plasmaraum verdünnt.

Mittelwert 1:1,16 (siehe Abbildung 14)

LDH Komponente 1 wurde stärker im Plasmaraum verdünnt, bevor die Abbauphase einsetzte, als LDH Komponente 5.

Komponente 5 mit Eiweißverunreinigungen wurde vor Beginn der Abbauphase 1:1,04 bis 1:1,93 (Mittelwert 1:1,39) im Plasmaraum verdünnt, während Komponente 1 und 2 mit Eiweißverunreinigungen als Hämolystat auf 1:3,08 bis 1:6,32 (Mittelwert 1:4,69) im Plasmaraum verdünnt wurde. (siehe Abbildung 15 und 18)

Die Ergebnisse der Präparate mit Proteinverunreinigungen ähneln den Ergebnissen der isolierten Enzympräparate, auch hier wird Komponente 1 stärker verdünnt, bevor die Abbauphase einsetzte, als Komponente 5.

Bei den mit Thorotrast vorbehandelten Tieren wird die Komponente 5 mit Proteinverunreinigungen vor Beginn der Abbauphase im Plasma auf 1:4,79 bis 1:8,59 (Mittelwert 1:6,08) verdünnt. (siehe Abbildung 16)

Nach Vorbehandlung der Versuchstiere mit Zymosan betrug die Verdünnung von Komponente 5 mit Proteinverunreinigungen im Plasmaraum 1:1,68 bis 1:2,59 (Mittelwert 1:2,07).

Die mit Thorotrast vorbehandelten Tiere zeigten eine starke Verdünnung des Präparates im Plasmaraum, bevor die Abbauphase einsetzte (siehe Abbildung 17)

Die Verdünnung der Komponente 5 mit Proteinverunreinigungen im Plasmaraum war bei Zymosanvorbehandlung der Tiere etwas größer als im Vergleichsversuch, in dem die Tiere nur Komponente 5 mit Proteinverunreinigungen erhielten.

Logarithmische Darstellung

der Kurven 2 und 3 (aus den Abbildungen 1-12) zur Berechnung der Verdünnungsphase der LDH-Präparate im Plasmaraum bis zum theoretischen Einsatz der Abbauphase der Enzymaktivierung.

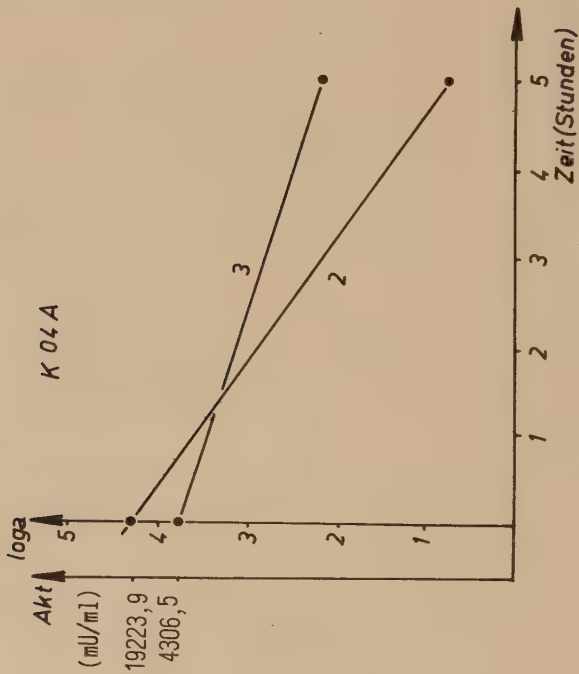


Abbildung 13: Kaninchen-Ko4 A

Injektion von LDH Komponente 1,
Verdünnung der LDH im Plasmaraum:
Mittelwert: 1:5,12

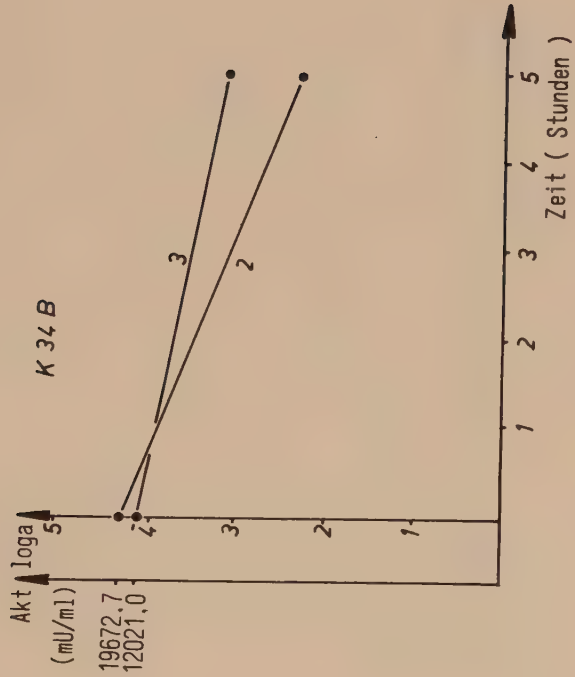


Abbildung 14: Kaninchen K34 B

Injektion von LDH Komponente 5,

Verdünnung der LDH im Plasmaraum:

Mittelwert 1:1,62

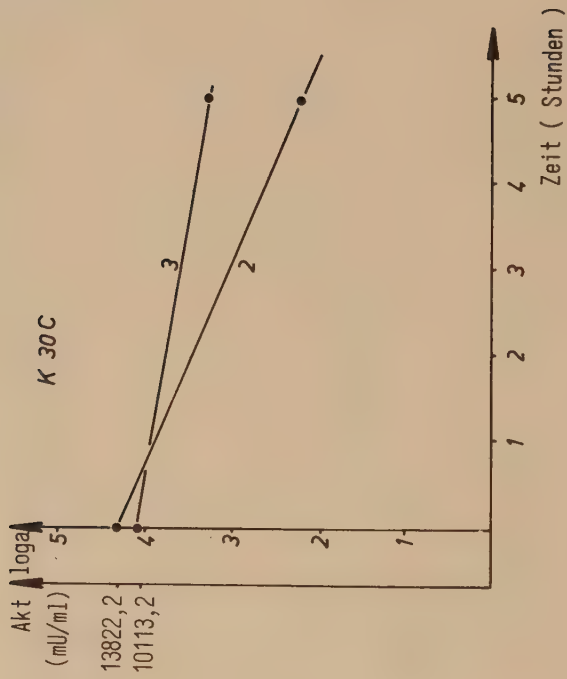


Abbildung 15: Kaninchen K30 C

Injektion von LDH Komponente 5 mit Protein-
verunreinigungen,

Verdünnung der LDH im Plasmaraum

Mittelwert 1:1,39

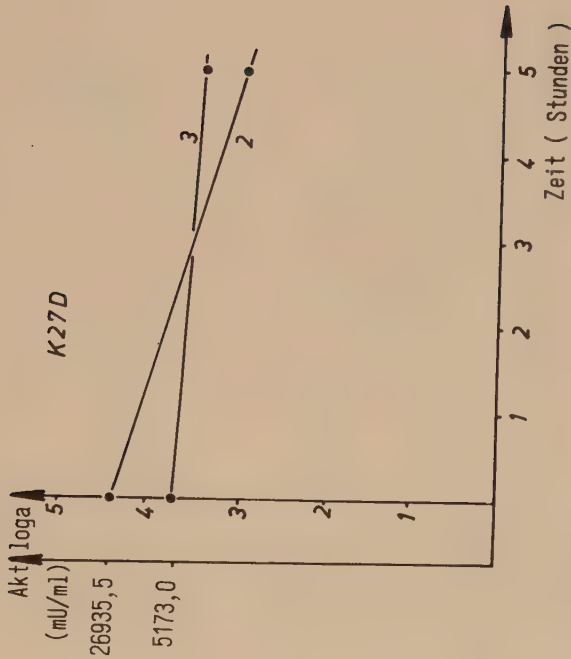


Abbildung 16: Kaninchen K27 D

Vorbehandlung des Versuchstieres mit Thorotrast,
Injektion von LDH Komponente 5 mit Proteinverunreinigungen,

Verdünnung der LDH im Plasmaraum:

Mittelwert 1:6,08

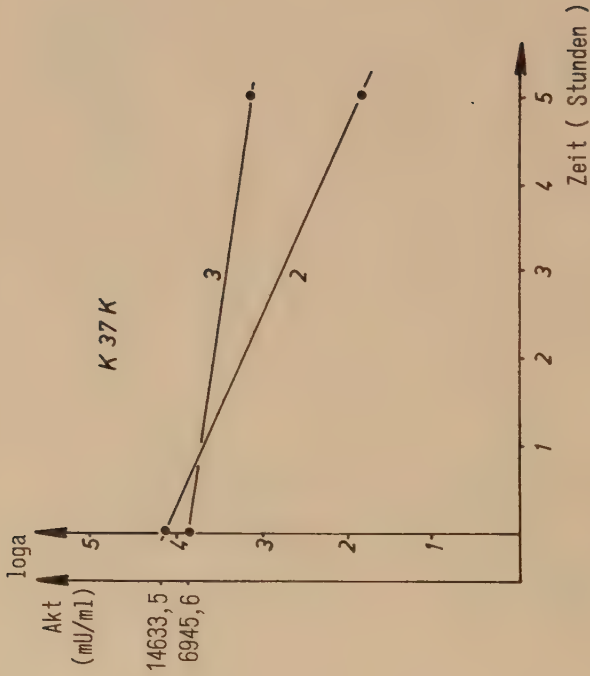


Abbildung 17: Kaninchen K37 K

Vorbehandlung des Versuchstieres mit Zymosan,
Injektion von LDH Komponente 5 mit Proteinver-
unreinigungen,
Verdünnung der LDH im Plasmaraum
Mittelwert 1:2,07

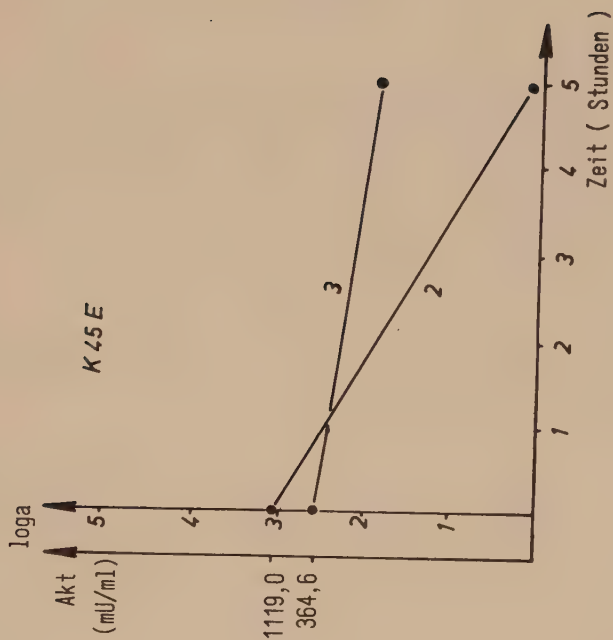


Abbildung 18: Kaninchen K45 E

Injektion von Hämolyse

(LDH Komponente 1 und 2 mit Proteinverunreinigungen),

Verdünnung der LDH im Plasmaum:

Mittelwert 1:6,32

D. D I S K U S S I O N

Die vorliegenden Versuchsergebnisse zeigen, daß LDH Komponente 5 bei Kaninchen, die mit Thorotrast und Zymosan vorbehandelt wurden, langsamer ausgeschieden wurde als bei den Kontrolltieren.

Bei allen Versuchsgruppen zeigte sich deutlich, daß die Aktivitätsabnahme der LDH im Plasma in zwei Phasen abläuft. Dieser Befund stimmt mit den Untersuchungsergebnissen von AMELUNG (1960), D'ADDABBO, KLAUS (1961), BOYD (1967), MAHY, ROWSON (1965) und MASSARRAT (1968) überein, die auch für andere Enzyme zweiphasige Inaktivierungskurven fanden.

Die theoretische Erklärung der zweiphasigen Enzyminaktivierung und die Befunde anderer Autoren, die diesen Enzymabbaumechanismus wahrscheinlich machen, führen zu einer Erklärungsmöglichkeit und Einordnung unserer Untersuchungsergebnisse.

Die erste schnellere Phase der Aktivitätsabnahme wird von den meisten Autoren (AMELUNG, 1960, BOYD 1967, DUNN, MARTIUS, REISSMANN 1958, MAHY, ROWSON, PARR 1967, WAKIM, FLEISHER 1963) als Verteilungsvorgang zwischen intravasalem und interstitiellem Verteilungsraum angesehen, der abläuft, bis sich ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen beiden Verteilungsräumen einstellt. Über die bestimmenden Faktoren dieser schnelleren Phase der Aktivitätsabnahme ist wenig bekannt. Für markierte Serumeiweißfraktionen vermutete OEFF (1954) einen Zusammenhang zwischen Molekulargewicht der Serumeiweißfraktionen und Geschwindigkeit des Proteinaustausches zwischen intravasaler und interstitieller Flüssigkeit, da die Konzentration von Proteinen mit höherem Molekulargewicht langsamer im Plasma abfiel als die Konzentration von Proteinen mit kleinerem Molekulargewicht.

MAHY, ROWSON, PARR (1967) hielten die Annahme, daß die Geschwindigkeit des Austausches von Proteinen zwischen intravasalem und interstitiellem Verteilungsraum nur von der Permeationsgeschwindigkeit der Proteine und dem Konzentrationsgefälle zwischen den Verteilungsräumen abhängt, als Erklärungsversuch für nicht ausreichend. Sie fanden bei Enzym-Clearance Versuchen mit Mäusen, daß die Geschwindig-

keit und Dauer der ersten Phase der Aktivitätsabnahme unabhängig von der im Versuch erzeugten Ausgangsaktivität des Enzymproteins war, da die Aktivitätsabnahme der ersten schnellen Phase immer bei einem kritischen Plasmaaktivitätswert in die Aktivitätsabnahme der zweiten langsamen Phase überging.

Andere Autoren stellten fest, daß z.B. LDH-Isoenzyme (MAHY, ROWSON 1965) GOT II aus verschiedenen Geweben (WAKIM, FLEISHER 1963) und GOT aus verschiedenen Zellorganellen (AMELUNG 1968), Enzyme mit gleichem Molekulargewicht, in unterschiedlicher Geschwindigkeit aus dem Plasma schwinden. Auch diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß nicht das Molekulargewicht eines Enzyms die bestimmende Größe für die Eliminationsgeschwindigkeit des Enzyms aus dem Plasma sein kann.

WAKIM, FLEISHER (1963) wiesen darauf hin, daß möglicherweise auch in der schnellen Phase der Aktivitätsabnahme dem RES eine Transportfunktion zwischen den Verteilungsräumen zukommt.

Unter diesem Gesichtspunkt könnten die signifikant verlängerten Halbwertszeiten der ersten schnellen Phase der Aktivitätsabnahme für LDH Komponente 5 nach der Gabe von Thorotrast gedeutet werden, das zu einer Funktionsminderung des RES durch Blockade führt (EASTON 1952, BAILIFF 1960, HYMAN, PALDINO 1960).

Die zweite langsame Phase der Enzyminaktivierung wird von verschiedenen Autoren als Aufnahme der Enzyme in Zellen des RES und deren Abbau in diesen Zellen angesehen (WAKIM, FLEISHER 1963, MAHY, ROWSON, PARR 1967). Diese Annahme wird durch Beobachtungen gestützt, die Untersuchungen über den Abbau von radioaktiv-markierten Proteinen erbrachten (DEFF 1954). Außerdem konnte gezeigt werden, daß bei Stoffen, die im RES phagozytiert werden und so zu einer Blockade des RES führen (HELLER 1960, CUTLER 1961, EASTON 1952, BAILIFF 1960, HYMAN, PALDINO 1960), eine Verlängerung der zweiten langsamen Phase der Enzyminaktivierung erfolgt (WAKIM, FLEISHER 1963, MAHY, ROWSON, PARR 1967, BAILY, CLOUGH, STEARMAN 1964).

Die vorliegenden Untersuchungen mit Thorotrast vorbehandelten Tieren, bei denen LDH-Komponente 5 verglichen mit Kontrolltieren langsamer ausgeschieden wurde, erkennbar an der signifikant erhöhten Halbwertszeit, bestätigen die Befunde der oben angeführten Autoren.

Dieser Effekt war bei Gabe von Zymosan weniger deutlich. Zymosan bewirkte in den Versuchen von WAKIM, FLEISHER (1963) mit Hunden, in gleicher Dosierung angewandt wie in unseren Versuchsanordnungen, eine vier Stunden dauernde Hemmwirkung des RES mit nachfolgender Aktivierung der Phagozytosefunktion. Die Angaben über die Dauer der Aktivitätshemmung sind jedoch unterschiedlich, so behauptet HELLER (1960), daß die Phase der RES-Hemmung 48 Stunden dauert. Da bei allen Versuchstieren in unseren Untersuchungen eine verzögerte Abnahme der Aktivität von LDH-Komponente 5 eintrat (der Vergleich der Halbwertszeiten der langsamen Phase mit Werten von Kontrolltieren ergab einen Unterschied, der nahe an der Signifikanzgrenze lag), müssen wir annehmen, daß Zymosan bei unseren Versuchen zu einer länger anhaltenden Blockade führte.

Der Vergleich der Enzymausscheidungen von reiner LDH-Komponente 5 und Komponente 5 aus Kaninchenmuskel mit Proteinverunreinigungen ergab bei unseren Versuchen in beiden Phasen der Inaktivierung geringgradig verlängerte Halbwertszeiten. Die gleiche Fragestellung konnte für die LDH-Komponente 1 nicht untersucht werden.

HELLER (1960) wies darauf hin, daß eine RES Blockade auch eintritt, wenn ein hoher Proteinspiegel im Plasma entsteht und die freigesetzten Proteine in das RES aufgenommen werden. WAKIM, FLEISHER (1963) gaben Hunden Enzympräparate, die einen hohen Gehalt an Proteinverunreinigungen hatte. Die Autoren stellten fest, daß die Ausscheidung von GOT, auch wenn zusätzlich 20 mg Proteinverunreinigung pro kg Körpergewicht den Versuchstieren mit dem Enzym zugeführt wurden, nicht beeinflußt wurde, sie wiesen jedoch darauf hin, daß Proteinverunreinigungen die Ausscheidung der schneller eliminierten Enzyme hemmen.

Unsere Versuchsergebnisse zeigen im Vergleich zu den langsamer eliminierten Enzymen (z.B. GOT und GPT) für LDH-Isoenzyme geringgradige Ausscheidungsverzögerungen bei den LDH Enzympräparaten mit Proteinverunreinigungen.

Der Vergleich unserer Versuchsergebnisse von drei Tieren, denen LDH-Komponente 1 in reiner Form injiziert wurde, und drei Tieren, denen Hämolysat, das Komponente 1 und 2 mit Proteinverunreinigungen enthielt, injiziert wurde, zeigte bei Tieren mit Hämolysatinjektion eine verzögerte Aktivitätsabnahme, die nur die zweite Phase betraf, während die erste Phase der Aktivitätsabnahme unbeeinflusst blieb. Die geringe Anzahl der Versuche mit LDH-Komponente 1 ließ keinen gültigen Vergleich mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren zu, die eine längere Ausscheidungszeit für LDH-Komponente 1 im Vergleich mit LDH-Komponente 5 fanden (MAHY, ROWSON, PARR 1967, BOYD 1967).

MAHY, ROWSON(1965),MAHY, ROWSON, PARR, SALAMAN (1965), MAHY, ROWSON, PARR; BAILY, CLOUGH, STEARMAN (1964) zeigten bei Eliminationsversuchen mit LDH-Komponente 1 und 5 bei Mäusen, die mit dem sogenannten RILEY-VIRUS (22) (23) infiziert waren, daß eine verzögerte Ausscheidung von Komponente 5 bei den infizierten Tieren zu beobachten war,während Komponente 1 genauso wie bei den Kontrolltieren ausgeschieden wurde. Die verzögerte Ausscheidung von Komponente 5 war auf eine Hemmung des RES zurückzuführen, wie MAHY, ROWSON, PARR, SALAMAN (1965), MAHY, ROWSON, PARR (1967) in Vergleichsversuchen mit Thorotrast und Tusche nachweisen konnten. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, daß die Komponente 1 durch einen anderen Ausscheidungsmechanismus aus dem Plasma entfernt wird als die Komponente 5, daß also nicht jedes Enzym generell in gleicher Weise durch das RES inaktiviert wird.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen nicht die von MAHY, ROWSON, PARR (1967) und BOYD (1967) beschriebene raschere Elimination von LDH-Komponente 5. Der Vergleich der kurzen Halbwertszeiten von LDH-Komponente 1 und 5 zeigt eher eine schnellere Eliminationsgeschwindigkeit für LDH-Komponente 1, doch läßt die geringe Anzahl der Versuche eine gültige Aussage nicht zu.

Bei der Berechnung der Verdünnung der LDH Präparate im Plasmaraum fiel auf, daß LDH Komponente 1 im Vergleich zu LDH Komponente 5 stärker verdünnt wurde, bevor die Abbauphase einsetzte, auch das spricht für einen unterschiedlichen Eliminationsmechanismus der LDH Komponente 1 und 5.

Die ähnlich großen Verdünnungseffekte bei Eliminationsversuchen mit LDH Komponente 1 und LDH Komponente 5 mit Eiweißverunreinigungen bei mit Thorotrast vorbehandelten Tieren können nach den vorliegenden Versuchsergebnissen nicht mit einer geminderten oder fehlenden Funktion des RES gedeutet werden, da für beide Versuchsgruppen verschiedene Halbwertszeiten errechnet wurden.

Es läßt sich bei unseren Versuchsergebnissen nicht klären, ob die Unterschiede in der Verdünnungsphase einem schneller verlaufenden Verteilungsvorgang bei LDH Komponente 1 zuzusprechen sind, ob der Beginn der Abbauphase spezifisch für die verschiedenen LDH-Isoenzyme ist oder ob verschiedene LDH-Isoenzyme verschieden große Verteilungsräume einnehmen.

Bei allen Versuchen spielt neben der angenommenen Aktivitätsabnahme durch zellulären Abbau der LDH-Isoenzyme die Inaktivierung eine Rolle, die im Inkubationsversuch mit Serum bei Körpertemperatur in vitro meßbar ist. Die Aktivitätsabnahme im Inkubationsversuch war für LDH-Komponente 5 (3,3 - 3,0% Aktivitätsabnahme pro Stunde) etwa doppelt so hoch wie für LDH-Komponente 1 (1,7% Aktivitätsabnahme pro Stunde). Der Anteil der Aktivitätsabnahme bei den Ausscheidungsversuchen durch Alterung der Enzyme im Plasma betrüge für LDH-Komponente 5 etwa 30%, für LDH-Komponente 1 etwa 17% bei einer Versuchsdauer von 10 Stunden unter der Annahme, daß der Anteil der Alterung auch bei absinkenden Enzymaktivitäten und in vivo so hoch wie in vitro ist.

Zusätzlich muß die Frage untersucht werden, ob und in welchem Umfang Plasmaenzyme über die Leber in die Galle und über die Niere in den Harn ausgeschieden werden. WAKIM, FLEISHER (1963) fanden auch bei hohen Plasmaspiegeln von GOT und GPT nur geringe Aktivitäten dieser Enzyme in Galle und Harn. Die Konzentrationen der Enzyme in Galle

und Harn stiegen nicht parallel zum Plasmaspiegel der Enzyme an (WAKIM, FLEISHER 1963). RAAB (1967) berichtete, daß bei intravenös infundierten LDH-Präparaten bei keiner Tierart eine LDH Erhöhung im Urin auftritt. BAYLISS, KERRIDGE, RUSSEL (1933) fanden in ihren Untersuchungen, daß Enzymproteine und andere Proteine, die ein Molekulargewicht von 70 000 übersteigen, in der Niere nicht glomerulär filtriert wurden. Enzyme, die ein kleineres Molekulargewicht als 70 000 haben, werden nach Ansicht der Verfasser glomerulär filtriert, erscheinen aber nicht im Urin, sondern sollen tubulär reabsorbiert werden. Es ist nicht völlig geklärt, wie hoch der Anteil der Plasma LDH ist, der über die Niere ausgeschieden wird, oder ob überhaupt nennenswerte Mengen an Enzymprotein über die Niere eliminiert werden, wenn auch unter ähnlichen Versuchsbedingungen wie bei den vorliegenden Untersuchungen keine LDH-Aktivität im Urin erscheint.

Der Vergleich der in den vorliegenden Untersuchungen erhaltenen Halbwertszeiten bei Kaninchen für LDH-Komponente 5 von $0,50 \pm 0,194$ Stunden für die schnelle Phase und $1,60 \pm 0,27$ Stunden für die langsame Phase der Aktivitätsabnahme mit den von BOYD (1967) erhaltenen Werten bei Schafen von 2,4 Stunden für die schnelle und 48,0 Stunden für die langsame Phase der Aktivitätsabnahme zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen den Halbwertszeiten des gleichen Enzyms bei verschiedenen Tierarten. AMELUNG (1960) fand für GPT bei Kaninchen 79,0 Minuten und 308,0 Minuten als Halbwertszeiten, WAKIM, FLEISHER (1963) für GPT bei Hunden $17,1 \pm 1,6$ Stunden und $60,9 \pm 2,9$ Stunden. Ob diese verschiedenen Angaben den Schluß zulassen, die Halbwertszeiten für ein Enzym als eine individuelle Größe für eine bestimmte Tierart zu deuten, läßt sich bei den bis jetzt vorliegenden Untersuchungsergebnissen nicht beantworten.

Jedoch zeigen die vorliegenden Ergebnisse, daß das RES beim Abbau der Plasmaaktivität der LDH-Komponente 5 in der schnellen und langsamen Phase beteiligt ist. Die Frage, welche Rolle das RES bei dem Enzymabbau einnimmt, läßt sich nicht schlüssig beweisen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Klärung der Frage, welche Rolle das retikuloendotheliale System (RES) bei der Inaktivierung von Lactatdehydrogenase-Isoenzymen im Plasma einnimmt, wurden Kaninchen LDH-Präparate injiziert, die die Isoenzyme Komponente 1 und Komponente 5 in reiner Form und mit Eiweißverunreinigungen enthielten. In Vergleichsversuchen wurde das RES der Kaninchen mit Thorotrast und Zymosan beeinflusst.

Die graphische Darstellung der Aktivitätswerte gegen die Zeit ergab für jeden Versuch eine biphasische Aktivitätsabnahmekurve, die rechnerisch und graphisch in zwei Einzelkurven zerlegt wurde, die einer schnellen (Austausch des Enzymproteins zwischen intravasaler und interstitieller Flüssigkeit) und einer langsamen Phase der Aktivitätsabnahme (Abbau der Enzymaktivität im interstitiellen Raum) entsprechen. Für jede der beiden Phasen wurde eine Halbwertszeit errechnet.

Die Halbwertszeiten betrugen für die schnelle Phase der Aktivitätsabnahme bei LDH-Komponente 1 $0,464 \pm 0,042$ Stunden, bei LDH-Komponente 5 $0,503 \pm 0,194$ Stunden, bei LDH-Komponente 5 mit Proteinverunreinigungen $0,673 \pm 0,183$ Stunden und für die langsame Phase der Aktivitätsabnahme bei LDH-Komponente 5 $1,605 \pm 0,27$ Stunden und LDH-Komponente 5 mit Proteinverunreinigungen $1,878 \pm 0,143$ Stunden.

Die Vorbehandlung der Versuchstiere mit Thorotrast und Zymosan führte zu einer verlangsamten Inaktivierung der LDH. Diese Tiergruppen erhielten LDH-Komponente 5 mit Proteinverunreinigungen. Die Halbwertszeiten bei Thorotrastvorbehandlung betrugen für die schnelle Phase $1,011 \pm 0,197$ Stunden, für die langsame Phase $4,99 \pm 0,919$ Stunden.

Die Aktivitätsabnahme von LDH-Komponente 5 war bei Thorotrastgabe in der schnellen und langsamen Phase signifikant vermindert, bei Zymosangabe in der langsamen Phase verglichen mit der Vergleichsgruppe deutlich aber nicht signifikant vermindert.

Der Vergleich der Enzymausscheidung zwischen Tiergruppen, die gereinigtes Enzym, und Tiergruppen, die Enzym mit Proteinverunreinigungen erhielten, zeigte nur geringe Unterschiede der Aktivitätsabnahme. Es ergaben sich auch keine deutlichen Unterschiede der Aktivitätsabnahme zwischen den Isoenzymen Bande 1 und Bande 5 in den hier verwandten Versuchsanordnungen.

Die Untersuchungen zeigen, daß eine Beeinflussung des RES zu einer Beeinflussung der LDH-Inaktivierung im Plasma führt. Ausgehend von den Ergebnissen wird diskutiert, welche Rolle das RES bei der Enzym-inaktivierung einnimmt.

F. L I T E R A T U R

1. AMELUNG D., HORN H.D., SCHRÖDER E.:
Klinische und experimentelle Untersuchungen
zur Frage der Enzymelimination aus dem Serum.
Klin. Wschr. 36, 963-970 (1958)
2. AMELUNG D.:
Untersuchungen zur Größe der Eliminationsge-
schwindigkeit von Fermenten aus dem Kaninchenserum.
Hoppe Seylers Arch. Physiol. Chem. 318, 291-328 (1960)
3. AMELUNG D.:
Die Bedeutung der Eliminationsgeschwindigkeit für die Be-
urteilung von Änderungen der Enzym-Aktivitäten im Serum.
Verhandl. Europ. Symp. med. Enzym.
Karger, Basel, New York 434-449 (1961)
4. AMELUNG D.:
Enzymelimination aus dem Plasma.
Praktische Enzymologie 1968, 149-162
5. BAILIFF R.N.:
Reaction patterns of the reticuloendothelial
system under stimulation.
Ann. New York Acad. Sci. 88, 3-13 (1960)
6. BAILY M., CLOUGH J., STEARMAN M.:
Clearance of plasma enzymes in normal and LDH-agent
infected mice (29578).
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 117, 350-354 (1964)
7. BAYLISS L.E., KERRIDGE P.M.T., RUSSEL D. S.:
The excretion of proteins by the mammalian kidney.
J. Phys. (London) 77, 386-398 (1933)
8. BOYD J.W.:
The rates of disappearance of L-lactatedehydrogenase
isoenzymes from plasma.
Biochim. Biophys. Act. 132, 221-231 (1967)

9. CUTLER J.C.:
The effect of zymosan on the phagozytosis
of foreign erythrocytes.
J. of Imm. 86, 73-78 (1961)
10. D'ADDABBO A., KLAUS D.:
Untersuchungen über die J 131 Markierung
von Lactatdehydrogenase.
Act. Isop. 1, 39-53 (1961)
11. DUNN M., MARTIUS J., REISSMANN K.R.:
The disappearance of glutamic-oxalacetic-
transaminase from the circulation and its
distribution in the body's fluid compart-
ments and secretions.
12. EASTON T.W.:
The role of macrophage movements in the transport
and elimination of intravenous thorium dioxide in mice.
13. HELLER H.J.:
Reticuloendothelial structure and function.
The Ronald Press Comp. New York 189-192 (1960)
14. HYMAN C., PALDINO R.L.:
Possible role of the reticuloendothelial
system in protein transport.
Ann. New York Acad. Sci. 88, 232-239 (1960)
15. MAHY B.W.G., ROWSON K.E.K.:
Isoenzymatic specificity of impaired clearance
in mice infected with Riley virus.
16. MAHY, B.W.G., ROWSON K.E.K., PARR C.W.:
Effect of Riley's plasma enzyme elevating
virus (R.V.) on control of plasma enzyme levels in mice.
Proc. of the Biochem. Soc. Biochim. J. 95, 19P (1965)
17. MAHY B.W.G., ROWSON K.E.K., PARR C.W., SALAMAN M.H.:
Studies on the mechanism of action of Riley virus
I. Action of substances affecting the reticuloendo-
thelial system on plasma enzyme levels in mice.
J. Eper. Med. 122, 2- (1965)

18. MAHY B.W.G., ROWSON K.E.K., PARR C.W.:

Studies on the mechanism of action of Riley Virus

IV. The reticuloendothelial system and impaired
plasma enzyme clearance in infected mice.

J. Exper. Med. 125, 277-288 (1967)

19. MASSARRAT S.:

Verhalten und Schwundrate der Glutamat-

Oxalacetat-Transaminase in der Blutbahn.

Zschr. ges. exper. Med. 148, 56-71 (1968)

20. OEFF K.:

Umsatz von radioaktiven Serumeiweißfraktionen.

I. Methodische Grundlagen 294-308

II. Versuche an normalen Ratten 309-314

III. Versuche an normalen Kaninchen 434-441

Zschr. ges. exper. Med. 123, (1954)

21. RAAB W.P.:

Enzymes and isoenzymes in urine.

Enzymes in urine and kidney.

Current problems in clinical biochemistry

Edited by Dubach U.C. 1967

22. RILEY V., LILLEY F. HUERTO E., BARDELL D.:

Transmissible agent associated with 26 types
of experimental mouse neoplasma.

Science 132, 545-574 (1960)

23. RILEY V., WROBLWSKI F.:

Serial lactic dehydrogenase activity in plasma
of mice with growing or regressing tumors.

Science 132, 151-152 (1960)

24. RODRIGUEZ-ERDMANN F.:

Über eine einfache Methode zur wiederholten
Blutgewinnung beim Kaninchen.

Pflüg. Arch. 269, 306 (1959)

25. WAKIM K.G., FLEISHER G.A.:

The fate of enzymes in body fluids

- an experimental study.

- I. Disappearance rates of glutamic-pyruvic-transaminase under various conditions.
- II. Disappearance rates of glutamic-oxalacetic-transaminase under various conditions.
- III. Disappearance rates of glutamic-oxalacetic-transaminase II under various conditions.
- IV. Relationship of the reticuloendothelial system to activities and disappearance rates of various enzymes.

J. Lab. Clin. Med. 61, 76-119 (1963)

26. WASSERMAN K., MAYERSON H.S.:

Exchange of albumine between plasma and lymph.

Amer. J. Physiol. 165, 15-26 (1951)

Herrn Priv. Doz. Dr. W. Wörner
danke ich für die Überlassung des Themas,
für seine wertvollen Anregungen und die
freundliche Hilfe bei der Durchführung der
Untersuchungen.

L e b e n s l a u f

Am 26. Februar 1940 wurde ich, Ulrich Georg Trinkaus, als zweiter Sohn des Gewerbelehrers Kurt Trinkaus und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Buechler, in Lötzen/Ostpr. geboren.

Im August 1944 siedelten wir nach Ziegenhain/Bez. Kassel um.

Vom Herbst 1946 bis Ostern 1951 besuchte ich die Volksschule in Ziegenhain/Bez. Kassel, danach die "Schwalmschule" in Treysa/Krs. Ziegenhain, die ich 1960 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Vom 4. April 1960 bis 31. März 1961 leistete ich bei der Bundeswehr meine Wehrdienstzeit ab und blieb Soldat bis zum 31. Dezember 1961.

Im Sommersemester 1962 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität Gießen, wo ich im Herbst 1964 die ärztliche Vorprüfung und im Wintersemester 1967/68 die ärztliche Prüfung ablegte.

Seit dem 6. Mai 1968 bin ich mit Edeltraut Born, geb. 6. März 1943, verheiratet.

Vom 1. März 1968 bis 30. April 1969 leistete ich meine Medizinalassistentenzeit in Innerer Medizin und Frauenheilkunde an den Universitätskliniken Gießen ab. Seit dem 1. Mai 1969 bin ich Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Weilburg.

